

Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Ludwig-Maximilians-Universität München
(Direktor: Prof. Dr. med. M. Canis)

Retrospektive Analyse eines Kopfhaut- Plattenepithelkarzinom-Tumorkollektivs und die Rolle der elektiven zervikalen Lymphknotendissektion

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Martin Hofmann
aus München
(2020)

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Maximilian Reiter

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Hjalmar Hagedorn

Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter: Dr. med. Christian Jacobi

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 08.10.2020

Inhalt

1	Einleitung.....	6
1.1	Epidemiologie.....	6
1.2	Vorläuferläsionen und Risikofaktoren.....	6
1.3	Tumorlokalisationen.....	7
1.4	Klassifikation und Risikofaktoren für Lymphknoten-metastasierung	8
1.5	Therapie.....	9
1.5.1	Therapie des Primärtumors.....	9
1.5.2	Therapie der regionären Lymphknoten	10
2	Fragestellung	11
3	Material und Methoden	12
3.1	Rekrutierung des Patientenkollektivs.....	12
3.2	Datenerhebung und Datenverarbeitung.....	12
3.2.1	Berechnung von Zeitintervallen	13
3.2.2	Unterscheidung der Arten der externen Vorbehandlung	14
3.3	Statistische Methoden	15
3.3.1	Deskriptive Statistik.....	15
3.3.2	Statistische Tests	15
3.3.2.1	Chi-Quadrat Test / exakter Test nach Fisher	15
3.3.2.2	Überlebensanalysen / Kaplan Meier / Log-Rank.....	15
4	Ergebnisse und Auswertung	17
4.1	Zusammensetzung des Gesamtkollektivs	17
4.2	Analyse des Gesamtkollektivs	17
4.2.1	Geschlechter- und Altersverteilung.....	17
4.2.2	Maligne Komorbiditäten	17
4.2.3	Tumorlokalisation.....	18
4.2.4	Tumorklassifikation	18
4.2.4.1	pT-Status.....	18
4.2.4.2	cN-Status	18
4.2.4.3	Diagnostik des cN-Status	19
4.2.4.4	pN-Status	19
4.2.4.5	cM-Status.....	19
4.2.5	Operative Therapie.....	19
4.2.6	Rezidivfreies Intervall	20

4.2.7	Overall Survival.....	22
4.2.8	Disease Specific Survival.....	24
4.3	Analyse der Patienten mit primärem PECA.....	26
4.3.1	Geschlechter- und Altersverteilung.....	26
4.3.2	Maligne Komorbiditäten	26
4.3.3	Tumorlokalisation.....	26
4.3.4	Tumorklassifikation	27
4.3.4.1	pT-Status.....	27
4.3.4.2	cN-Status	27
4.3.4.3	Diagnostik des cN-Status.....	27
4.3.4.4	pN- / Pn- / V-Status	28
4.3.4.5	cM-Status.....	28
4.3.4.6	Grading	28
4.3.5	Therapie.....	28
4.3.5.1	Resektion des Primarius / R-Status	28
4.3.5.2	Neck Dissection	28
4.3.5.3	Radiotherapie / Chemotherapie.....	29
4.3.6	Rezidivlokalisationen	29
4.3.7	Gegenüberstellung Neck Dissection - keine Neck Dissection	29
4.3.7.1	Follow-up.....	29
4.3.7.2	Rezidivfreies Intervall	30
4.3.7.3	Overall Survival.....	30
4.3.7.4	Disease Specific Survival.....	31
4.3.8	Analyse der Gruppe „Erst-Resektion des Erst-Kopfhaut-PECA und cN0“ (n=102)	32
4.3.8.1	Neck Dissection bei cN0-Status	32
4.3.8.2	Keine Neck Dissection bei cN0-Status	32
4.3.8.3	Analyse der cN0-Patienten mit Rezidiv im Verlauf.....	33
4.4	Analyse des Subkollektivs der Patienten mit Erst-PECA im erweiterten Sinne (n=134)	34
4.4.1	cN-Status	34
4.4.2	Entscheidung zur Neck Dissection.....	34
4.4.3	Analyse der cN0-Patienten (n=117)	35
5	Diskussion	36
6	Zusammenfassung.....	41
7	Abkürzungsverzeichnis	42
8	Abbildungsverzeichnis	43

9	Tabellenverzeichnis	44
10	Literatur	45
11	Danksagung	48

1 Einleitung

1.1 Epidemiologie

Alle äußeren und inneren Oberflächen des menschlichen Körpers sind von Epithelien überzogen. Maligne Entartungen solcher Epithelzellen, sogenannte Karzinome, sind Ursache von über 80% der mit bösartigen Erkrankungen assoziierten Todesfälle in der westlichen Welt (Weinberg 2007, S. 29).

Die beiden größten Subgruppen der Karzinome stellen Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome (Synonyme: PECA, Stachelzellkarzinome, Spinozelluläre Karzinome, Spinaliome, Squamous Cell Carcinomas) dar.

Hautmalignome lassen sich in Melanome und Nicht-Melanome einteilen. PECA repräsentieren mit jährlich circa 40 Neuerkrankungen pro 10.000 Einwohner in Deutschland die zweithäufigste Hautkrebsentität nach den Basalzellkarzinomen (Synonyme: Basal cell carcinoma, BCC; (Plewig und Braun-Falco 2015, S. 1659, S. 1710; Eisemann et al. 2014). Die Inzidenz von Melanomen und Nicht-Melanomen ist weltweit steigend (Leiter und Garbe 2008).

Das mittlere Erkrankungsalter des PECA der Haut beträgt 70 Jahre (Breuninger et al. 2013, S. 3). Männer sind dreimal häufiger betroffen als Frauen, (Riede et al. 2004, S. 956) wobei sich die Verteilung der aktinischen Keratose, also der entscheidendsten Vorläufer-Läsion des PECA, auf die Geschlechter in den letzten ein bis zwei Jahrzehnten aufgrund der außerberuflichen Sonnenexposition von Frauen zunehmend anglich (Plewig und Braun-Falco 2015, S. 1645).

Die Häufigkeit der Erkrankungsfälle des PECA der Haut unterliegt starken geographischen Unterschieden. So erkranken Einwohner von Sonnenlicht-exponierten Ländern fünfmal häufiger als Einwohner von Mitteleuropa (Berghaus et al. 1996, S. 305).

1.2 Vorläuferläsionen und Risikofaktoren

Ausgangszellen der PECA sind die Keratinozyten (dt.: Stachelzellen) in der Epidermis (Riede et al. 2004, S. 956).

Aktinische Keratosen gelten als entscheidende Vorläuferläsionen für die Entstehung von PECA (Garbe 2005, S. 12). Diese Hautveränderung ist der häufigste Vertreter der sogenannten In-situ-spinozellulären Karzinome (historisch „präkanzeröse Läsionen“). Ihre Entstehung geht vor allem auf UVB-Strahlen, also Ultraviolettstrahlung der Wellenlänge 280-320nm, zurück. Hierbei ermöglichen UV-induzierte Schäden des Erbguts der Keratinozyten unkontrolliertes Zellwachstum (Plewig und Braun-Falco 2015, 1645f.). Eine Rolle spielt für die Karzinogenese daher insbesondere die Empfindlichkeit der Haut für Sonnenlicht sowie der Grad der Pigmentierung (English et al. 1998). Vor allem UV-Licht induzierte Mutationen im p-53 Tumorsuppressorgen lassen sich in PECA-Zellen nachweisen. Zudem wird das bcl-2-Onkogen exprimiert, das den programmierten Zelltod verhindert (Riede et al. 2004, S. 956). Unter weiterer UV-Exposition der aktinischen Keratose kommt es in ca. 5 – 10 % der Fälle (binnen schätzungsweise 10 – 20 Jahren) zur Überschreitung der Basalmembran in die Dermis. Mit dem Beginn dieses invasiven Wachstums handelt es sich um ein invasives PECA (Plewig und Braun-

Falco 2015, 1645f.). Ultraviolettes Licht supprimiert ferner das Immunsystem, in dem es die Langerhans-Zellen schädigt. Bei Abwesenheit dieser antigenpräsentierenden Zellen ist die T-Zell-Aktivierung defizient (Riede et al. 2004, S. 956).

Immunsuppression wiederum ist als eigenständiger Risikofaktor beschrieben. So ist bei Patienten nach Nieren- oder Herztransplantation die Inzidenz von PECA bis zu 200-fach erhöht (Plewig und Braun-Falco 2015, 1659f.). Weitere Risikofaktoren zur Entstehung eines PECA sind ionisierende Strahlen, chronische Entzündung (wie etwa beim chronischen Ulcus cruris), (Plewig und Braun-Falco 2015, 1659f.), Verbrennungsnarben (Riede et al. 2004, S. 956) sowie onkogene Viren, insbesondere das Humane Papillomvirus (Plewig et al. 2018, S. 1816).

Auch Tabakrauch spielt beim PECA der Kopfhaut für bestimmte Lokalisationen ätiologisch eine Rolle. So gilt diese Noxe im Bereich der Lippe sowie der Grenze zwischen Haut und Schleimhaut an der Unterlippe als Entstehungsfaktor für PECA (Schottenfeld 1982, S. 997; Plewig und Braun-Falco 2015, S. 1660; Berghaus et al. 1996, 305f.).

Als in-situ-spinozelluläre Karzinome gelten neben den aktinischen Keratosen auch Keratoseformen, deren Ätiologie auf andere Noxen als ultraviolettes Licht zurückgeht, etwa Arsen- oder Teerkeratose (Plewig und Braun-Falco 2015, S. 1650).

Ein weiteres in-situ-PECA ist der Morbus Bowen. Dieser beschreibt eine auf die Epidermis beschränkte intraepidermale Hauterscheinung meist rötlicher Farbe, die deutlich von der umliegenden Haut abgrenzbar ist. Auch bei der Bowen-Läsion stellt die Exposition gegenüber UV-Licht einen entscheidenden ätiologischen Risikofaktor dar. Meist bleibt der Morbus Bowen asymptomatisch. Das Wachstum dieser Präkanzerose ist langsam. In 3% der Fälle wächst der Morbus Bowen invasiv mit lokoregionären Metastasierungsraten von bis zu einem Drittel der Fälle (Plewig und Braun-Falco 2015; Bath-Hextall et al. 2013).

Die Erythroplasie Queyrat gilt zwar als Vorläuferläsion des PECA, spielt jedoch im Kopf-Hals-Bereich lediglich eine untergeordnete Rolle (Plewig und Braun-Falco 2015, 1652f.).

1.3 Tumorlokalisationen

Das PECA tritt bevorzugt an Körperstellen auf, die häufig dem Sonnenlicht exponiert sind. Anders als das Melanom, das vor allem an Rumpf und unterer Extremität auftritt (Schottenfeld 1982, S. 997), entstehen PECA am häufigsten an Kopf, Gesicht und am Hals (ca. 90% aller PECA). So waren in den USA in den Jahren 1977-1978 bei Frauen 60%, bei Männern rund 75% der PECA an diesen Körperstellen lokalisiert. Neben Kapillitium (insbesondere im Falle einer Kopfglatze) und Stirn (13,3% bis 17,9%) (Schottenfeld 1982, S. 1003; Riede et al. 2004, S. 956), sowie Wange und Kinn (14,2% bis 17%) sind hier bei Männern die Ohren (14,4%) und bei Frauen die Nase (14,8%) besonders häufig betroffen (Schottenfeld 1982, S. 1003).

Lediglich bei 4-5% der Patienten kommt es zu einer lymphogenen Metastasierung (Breuninger et al. 2013, S. 3; Wong und Morton 2014). Im Falle einer Metastasierung beträgt die mediane Überlebenszeit etwa 2 Jahre (Breuninger et al. 2013, S. 3). Erhöhtes Metastasierungsrisiko besteht bei Beteiligung von Perineuralscheiden oder Lymphgefäßen sowie bei schlechtem Grad der Zelldifferenzierung (Wong und Morton 2014).

Eine zervikale Lymphknotenmetastase vom histologischen Typ des PECA ohne bekannten Primarius wird als Squamous cell Carcinoma of unknown primary (Abk.: SCCUP) bezeichnet (Shehadeh et al. 2006).

1.4 Klassifikation und Risikofaktoren für Lymphknoten-metastasierung

Die TNM-Klassifikation der Union internationale contre le cancer (Abk.: UICC) und des American Joint committee on cancer (Abk.: AJCC) findet auch für PECA der Haut Anwendung (Breuninger et al. 2013, S. 9). Hierbei beschreibt das T-Stadium die Größe des Primärtumors (Wittekind 2005, S. 114). Traditionellerweise werden Tumoren mit einem maximalen horizontalen Durchmesser von bis zu 2 cm dem Stadium T1 zugeordnet und gelten als „low-risk Tumoren“ (Wittekind 2005, S. 114; Breuninger et al. 2013, S. 9). Ab Stadium T2, also mit einem maximalen Durchmesser über 2 cm, gilt ein Tumor als „high-risk Tumor“ (Wittekind 2005, S. 114; Breuninger et al. 2013, S. 9). In der T-Klassifikation der UICC gilt die Infiltration von Skelettmuskel, Knorpel oder Knochen als Kriterium für das Stadium T3, die Infiltration von Schädelbasis bzw. Wirbelsäule für das Stadium T4 (Breuninger et al. 2013, S. 11).

Eine genauere Angabe des Metastasierungsrisikos ist durch die Berücksichtigung der vertikalen Tumordicke möglich (Breuninger et al. 2013, 9ff.). Eine Zuordnung des Metastasierungsrisikos zur Tumordicke gibt Tabelle 1 wieder.

	<i>Tumormerkmale</i>	<i>Metastasierungsraten</i>
<i>No risk (T1)</i>	Vertikale Tumordicke ≤ 2 mm	0%
<i>Low risk (T2)</i>	Vertikale Tumordicke 2.01-6 mm	4%
<i>High risk (T3)</i>	Vertikale Tumordicke > 6 mm	16%

Tabelle 1: Klassifikation nach vertikaler Tumordicke mit Angaben der Metastasierungsraten, aus (Brantsch et al. 2008; zitiert nach Breuninger et al. 2013, S. 14)

Neben der vertikalen Tumordicke stellt auch der desmoplastische Subtyp mit einer Lymphknotenmetastasierungsrate von 22% einen Risikofaktor dar (Breuninger et al. 1997). In der T-Klassifikation entsprechend des AJCC (Tabelle 2) werden Risikofaktoren, die durch die klassische TNM-Klassifikation nicht erfasst werden, mitberücksichtigt. Hierzu gehören neben der vertikalen Tumordicke auch die Tumorlokalisation im perioralen oder dem Bereich des Ohres oder die Infiltration von Knochen. Muskel- oder Knorpelinfiltration hingegen finden in der T-Klassifikation des AJCC keine Berücksichtigung (Breuninger et al. 2013, S. 13).

<i>AJCC TNM-Klassifikation</i>	<i>T-Klassifikation</i>
<i>T1</i>	Tumor ≤ 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung + 0-1 „High-risk-feature“ ¹
<i>T2</i>	Tumor ≤ 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung + „2-5 High-risk-features“ oder Tumor > 2 cm in größter horizontaler Ausdehnung
<i>T3</i>	Infiltration der Gesichts- und Schädelknochen ²
<i>T4</i>	Infiltration der Skelettknochen oder Schädelbasis

¹„High risk features“ sind: > 2 mm histologische Tumordicke \Rightarrow Level IV, perineurale Invasion, periorale Region / Ohr, schlecht- oder undifferenziert

²Nicht klassifiziert sind Infiltrationen der Muskulatur und des Knorpels

Tabelle 2: T-Klassifikation aus der TNM-Klassifikation von invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut; entsprechend des AJCC (2010) (ohne Augenlider, Penis und Vulva), (aus Breuninger et al. 2013, S. 13)

Darüber hinaus gibt der N-Status Auskunft über regionäre Lymphknoten-, der M-Status über Fernmetastasen und das histopathologische Grading (G) über den Grad der Zelldifferenzierung Aufschluss (Wittekind 2005, S. 115).

Geht der TNM-Klassifikation ein „p“ (pathologisch) voraus, so gibt dieses Auskunft darüber, dass das Staging anhand histopathologischer Gewebeuntersuchungen am Operationspräparat erfolgte (Wittekind 2005, S. 6). Das Staging kann auch anhand klinischer („c“) Parameter getroffen werden, wenn Ergebnisse der klinischen Untersuchung oder der Bildgebung einfließen. (Wittekind 2005, 6; 114). Die Zuordnung zu einer pN-Kategorie kann somit erst nach der zervikalen Lymphadenektomie erfolgen, wobei üblicherweise mindestens 6 Lymphknoten reseziert und untersucht werden (Wittekind 2005, S. 115).

Aus der T-, N- und M-Kategorie ergibt sich entsprechend Tabelle 3 das UICC-Stadium des Tumors (Wittekind 2005, S. 116).

<i>Klinisches Stadium</i>			
<i>Stadium 0</i>	Tis	N0	M0
<i>Stadium I</i>	T1	N0	M0
<i>Stadium II</i>	T2	N0	M0
<i>Stadium III</i>	T3	N0	M0
	T1	N1	M0
	T2	N1	M0
<i>Stadium IV</i>	T3	N1	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N2	M0
	Jedes T	N3	M0
	T4	Jedes N	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 3: Klinisches Stadium entsprechend AJCC-TNM Klassifikation, aus Breuninger et al. 2013, S. 15

Ferner gibt die Kategorie „R“ Aufschluss über das Verbleiben eines eventuellen Tumorresiduums nach der Resektion (Wittekind 2005, 14f.). R0 drückt hierbei die Resektion des Tumors im Gesunden aus. In einer R1-Situation kann ein mikroskopischer, bei einer R2-Situation ein makroskopischer Residualtumor bestimmt werden (Roessner et al. 2014, S. 204).

1.5 Therapie

1.5.1 Therapie des Primärtumors

Die leitlinienkonforme Therapie der ersten Wahl besteht derzeit in der chirurgischen Entfernung des Tumors ungeachtet der histologischen Subtypen des PECA mit einem Sicherheitsabstand von 4-6 mm. Im Anschluss sollen Gewebeproben aus den Schnitträndern auf mikroskopische Tumorreste überprüft werden. Der Anteil der PECA, die auf diese Weise dauerhaft geheilt werden können, beträgt rund 95%. Ist eine Exzision im Gesunden nicht möglich, wird eine primäre Strahlentherapie empfohlen (Breuninger et al. 2013, 15f.).

Eine zusätzliche systemische Therapie, d.h. eine primäre oder adjuvante Chemotherapie wird beim PECA der Haut nicht empfohlen. Auch im metastasierten Stadium gibt es aktuelle keine Evidenz für die Wirksamkeit von Chemotherapeutika, so dass die Durchführung der Chemotherapie nur im Rahmen von Studien oder in palliativen Tumorstadien empfohlen wird (Breuninger et al. 2013, 20ff.; Sadek et al. 1990).

1.5.2 Therapie der regionären Lymphknoten

Die Rate an Fällen mit lymphogener Metastasierung liegt je nach Kollektiv bei 3-15% (Brantsch et al. 2008; O'Hara et al. 2011; Strassen et al. 2016). Sie wird dabei von mehreren Risikofaktoren (vgl. 1.4) beeinflusst.

Bei Verdacht auf regionäre Lymphknoten-Metastasierung (cN+) sollte laut Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (Abk.: AWMF) die therapeutische Lymphadenektomie des betroffenen Gebietes erfolgen, sofern der Primärtumor ebenfalls chirurgisch behandelt werden kann (Breuninger et al. 2013, S. 20). Für Tumoren im Kopf-Hals-Bereich entspricht diese Lymphadenektomie einer Neck Dissection.

Bei der elektiven Neck Dissection handelt es sich um eine zervikale Lymphadenektomie, welche bei cN0-Situation durchgeführt wird (Wong und Morton 2014). Ohne klinischen Verdacht auf eine Metastasierung von regionären Lymphknoten gilt die elektive Neck Dissection als nicht indiziert (Breuninger et al. 2013, S. 20).

Die Empfehlung zur adjuvanten Radiotherapie des entsprechenden Lymphabflussgebietes besteht aktuell ausschließlich für den Fall dort wiederholt auftretender Tumorabsiedlungen. Eine adjuvante Radiochemotherapie wird nicht empfohlen (Breuninger et al. 2013, 18ff.).

2 Fragestellung

Das therapeutische Vorgehen bei klinisch unauffälligen regionären Lymphknoten, dem sogenannten cN0-Status, wird kontrovers diskutiert. Grundsätzlich ergeben sich für diesen Fall drei Behandlungskonzepte: Engmaschige klinische Kontrollen (Palpation und Sonografie), elektive Neck Dissection oder Strahlentherapie des Lymphabflusses (Wong und Morton 2014). Die aktuell gültige AWMF-Leitlinie spricht sich eindeutig für die Möglichkeit der engmaschigen Kontrolle und gegen die der elektiven Neck Dissection aus (Breuninger et al. 2013, S. 20).

In einer retrospektiven, monoinstitutionalen Studie soll anhand eines fallzahlenstarken Kollektivs die Versorgungssituation der Patienten mit PECA beschrieben werden. Dabei soll der Häufigkeit von zervikalen Lymphknotenmetastasen eine besondere Berücksichtigung gelten. Ein Befall der Lymphabflussgebiete stellt einen wesentlichen Parameter für die Prognose des Patienten dar, weshalb die therapeutische Neck Dissection als Therapie der Wahl etabliert ist. Fraglich bleibt der Nutzen der elektiven Neck Dissection im cN0-Stadium, die bislang in keiner Leitlinie Berücksichtigung findet. Die zentrale Frage dabei ist das potentielle Vorhandensein an okkulten Metastasen, die sich der Primärdiagnostik und folglich einer Therapie entziehen. Da bislang keine randomisiert kontrollierten Studien vorliegen, die alle drei Behandlungsoptionen des cN0-Status vergleichen, erfolgt die Therapieentscheidung häufig auf Basis von interdisziplinärem Fachkonsensus, hausinterner Praxis bzw. nach individueller Absprache mit dem Patienten (Wong und Morton 2014). Eine Einschätzung hinsichtlich eines potentiellen prognostischen Nutzens einer elektiven Neck Dissection kann nur anhand retrospektiver Daten gegeben werden. Diese retrospektive Analyse soll sich somit mit dem fraglichen Nutzen einer elektiven Neck Dissection beschäftigen. Durch die gesonderte Betrachtung von Subkollektiven soll eine möglichst isolierte Betrachtung dieser Patienten mit Erst-PECA ermöglicht werden, da in der Versorgungsrealität häufig Patienten im Rezidivstadium bzw. nach stattgehabter Resektion des Primarius vorgestellt werden. Durch eine Gegenüberstellung der jeweiligen Rezidivhäufigkeit und Überlebens nach (elektiver) Neck Dissection und bei isolierter Exzision des Primärtumors bei Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) soll sich der Frage eines potentiellen Nutzens dieses Therapiekonzeptes genähert werden.

3 Material und Methoden

3.1 Rekrutierung des Patientenkollektivs

Es wurden beim Tumorregister München alle Patienten mit dem Diagnoseschlüssel „C44“, also dem ICD-10-Code für „Sonstige bösartige Neubildungen der Haut“ (ICD-10-GM-2018 C44.- Sonstige bösartige Neubildungen der Haut - ICD10 03.01.2018) abgerufen, die im Zeitraum vom 20.02.2001 und 16.04.2015 in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums Großhaderns behandelt wurden. Basierend auf dieser Liste wurden insgesamt 227 Tumorpatienten mit histopathologisch gesicherten Plattenepithelkarzinomen der Kopfhaut in die Studie eingeschlossen.

Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig davon, ob es sich bei der Erstvorstellung im Klinikum Großhadern um eine Erst- oder um eine Rezidivdiagnose des PECA gehandelt hatte.

Folgende Kriterien führten zum Studienausschluss:

- Tumorlokalisation an der Schleimhaut
- Histopathologisch nicht bestätigte Tumorentität
- SCCUP, deren Primarius bis zuletzt nicht diagnostiziert wurde

3.2 Datenerhebung und Datenverarbeitung

Im internen Krankenhausinformationssystem des Klinikums Großhadern wurde zu jedem Patienten, der in der Liste des Tumorregisters aufgeführt war, die digitale Akte gesichtet und fehlende Behandlungsdaten mit analogen Akten augmentiert.

Folgende Variablen wurden erfasst:

- Geburtsdatum und Geschlecht
- Vorhandensein eines PECA außerhalb der Kopfhaut in der Krankengeschichte
- Vorhandensein eines PECA des Kopf-Hals-Bereichs außerhalb der Kopfhaut (also z.B. Mundschleimhaut)
- Vorhandensein eines BCC in der Vorgeschichte
- Vorhandensein eines BCC des Kopf-Hals-Bereichs in der Vorgeschichte
- Vorhandensein eines Malignoms außer BCC und PECA in der Krankengeschichte
- Vorhandensein eines Malignoms außer BCC und PECA synchron zum Kopfhaut-PECA
- Information darüber, in wie weit die erste Vorstellung des Patienten mit dem PECA im Klinikum Großhadern tatsächlich als Erstdiagnose des ersten Kopfhaut-PECA betrachtet werden kann
- Datum der ersten Vorstellung des Patienten aufgrund eines Kopfhaut-PECA im Klinikum Großhadern
- Tumorlokalisation und Seite
- Vorhandensein eines weiteren, synchronen Kopfhaut-PECA
- TNM-Klassifikation
- Histopathologisches Grading
- Informationen zur Therapie
 - Information darüber, ob eine Resektion erfolgt ist

- Art der Resektion (Resektion des Primarius, Probenentnahme, Neck Dissection samt Seite, Parotidektomie und Kombinationen dieser Therapiemodalitäten)
- Datum der OP
- Information darüber, ob die Dignität des Tumors vor der eigentlichen Resektion durch eine Probenentnahme histopathologisch bestätigt worden war
- Bestrahlung samt Bestrahlungsziel (Tumorbett, Lymphabfluss)
- Chemotherapie
- Information darüber, ob die Therapie abweichend von der Empfehlung der Tumorkonferenz erfolgte
- R-Status
- Art des Lymphknoten-Stagings (z.B. sonographisch, mittels Schnittbildgebung etc.)
- Informationen zu Rezidiven
 - Datum der Diagnosestellung des ersten und zweiten Rezidivs
 - Rezidivtyp (Lokal, Lymphknoten zervikal, Lymphknoten der Parotis, Fernmetastasen sowie Kombinationen daraus) des ersten und zweiten Rezidivs sowie insgesamt
 - Resektion des Rezidivs
 - Neck Dissection bei Rezidiv
- Auftreten, Erstdiagnose-Datum und Rezidive zweiten und dritten Kopfhaut-PECA
- Information darüber, ob die Erstdiagnose des Kopfhaut-PECA als Cancer of an unknown primary site (Abk.: CUP) erfolgt war

Die einzelnen regionären Lymphknotenstationen wurden für die vorliegende Erhebung nicht unterschieden. Alle regionären Lymphknotenstationen der Hauttumoren des Kopfes (Wittekind 2014, 202ff.), einschließlich der präaurikulären und intraparotidealen Lymphknoten, wurden unter dem Begriff der „zervikalen Lymphknoten“ zusammengefasst. Die Kategorie „cN“ gibt also keinerlei Aufschluss über die genaue Lymphknotenlokalisation.

Fehlende Behandlungsinformationen wurden aus angeforderten Daten des Tumorregister Münchens augmentiert und abgeglichen.

Der Beobachtungszeitraum erstreckte sich vom 20.02.2001, dem ersten Tag des Erhebungszeitraumes, bis zum 10.02.2016. Die mediane Nachbeobachtungszeit belief sich so auf 19 Monate (Mittelwert: 32 Monate).

3.2.1 Berechnung von Zeitintervallen

Datumsangaben waren in den gesichteten Akten unterschiedlich genau vermerkt. In den meisten Fällen war das Datum auf den Tag genau dokumentiert. Bei einigen Datumsangaben hingegen war den Akten nur der Monat zu entnehmen. In diesen Fällen wurde das Datum für die Datenerfassung mit dem 1. des jeweiligen Monats notiert. Zeitintervalle, die von Excel stets als Anzahl von Tagen ausgegeben wurden, wurden für die Umrechnung in die Einheit „Monate“ durch den Divisor 30 geteilt. Sämtliche deskriptive Angaben sowie Berechnungen, die mit Datumsangaben angestellt wurden, sind folglich nur auf den Monat gerundet zu verstehen. Ereignisse, deren Zeitpunkte in den Akten nur auf die Einheit „Jahr“ genau vermerkt waren, wurden aus deskriptiven Angaben und Berechnungen mit Datumsangaben ausgeschlossen.

Folgende Parameter wurden anhand der erhobenen Daten errechnet:

- Alter bei der ersten Vorstellung aufgrund des Kopfhaut-PECA im Klinikum Großhadern
- Alter bei der OP
- Zeitlicher Abstand zwischen Erstdiagnose und OP
- Zeitlicher Abstand zwischen Datum der ersten Vorstellung aufgrund des Kopfhaut-PECA in Großhadern und dem Datum der Diagnose des ersten Rezidivs bzw. in Fällen ohne bekanntem Rezidiv dem Datum des spätesten Tages, an dem eine Aussage zur Progredienz der Tumorerkrankung getroffen wurde
- Zeitlicher Abstand zwischen der ersten OP des Kopfhaut-PECA im Klinikum Großhadern und dem Datum des spätesten Tages, an dem eine Aussage zur Progredienz der Tumorerkrankung getroffen wurde
- Zeitlicher Abstand zwischen der ersten OP des Kopfhaut-PECA im Klinikum Großhadern und dem Datum des spätesten Tages, an dem eine Aussage zum Überlebensstatus des Patienten getroffen wurde

Das Rezidivfreie Intervall (Abk.: RFI) ist der zeitliche Abstand zwischen dem Datum der ersten Vorstellung im Klinikum Großhadern aufgrund des Kopfhaut-PECA und dem Datum der Diagnose des ersten Rezidivs. Ist kein Datum der Erstdiagnose eines Rezidivs vermerkt, etwa weil diese andernorts gestellt und der Patient nach Großhadern überwiesen wurde, so gilt auch „Progression bei aktuellstem Follow-up“ als Ereignis. Bei Patienten, die nie ein Rezidiv erlitten, wurde das jeweils späteste Datum, an dem die Progredienz der Tumorerkrankung des Patienten negativ angegeben wurde, als „Nicht-Ereignis“ zensiert.

Das Disease Specific Survival (Abk.: DSS), also das krankheitsspezifische Überleben bezeichnet das zeitliche Intervall zwischen der ersten OP des Kopfhaut-PECA im Klinikum Großhadern und dem Tag eines in Bezug auf das Kopfhaut-PECA tumorabhängigen Todes. Der späteste Tag, an dem eine Aussage zum Überlebensstatus des Patienten getroffen wurde, stellte ggf. das „Nicht-Ereignis“ dar und wurde zensiert.

Mit dem Overall Survival (Abk.: OS) wird das Gesamtüberleben angegeben. Dabei wird analog zum Disease Specific Survival vorgegangen, wobei der Todestag eines Patienten ungeachtet der Todesursache als Ereignis gewertet wird.

3.2.2 Unterscheidung der Arten der externen Vorbehandlung

Um bei den Patienten mit externer Vorgeschichte hinsichtlich des PECA der Kopfhaut zwischen Rezidiven, Nachresektionen und eigenständigen früheren PECA differenzieren zu können, wurden die Tumoralokalisation sowie der Zeitabstand früherer externer Behandlungen zur Erstvorstellung im Klinikum Großhadern herangezogen.

Frühere PECA identischer Lokalisation, deren letzte externe operative Behandlung zur ersten Intervention im Klinikum Großhadern einen zeitlichen Abstand von mehr als zwei Monaten aufwies, wurden als lokale Rezidive definiert.

Erfolgte die Vorstellung im Klinikum Großhadern mit einem Tumor, der weniger als zwei Monaten zuvor extern diagnostiziert und operiert worden war, so wurde dies als Nachresektion, nicht als Rezidiv, bezeichnet.

3.3 Statistische Methoden

Die Datenerhebung wurde mit der Computersoftware Microsoft Office 365 ProPlus, Version 1804 durchgeführt. Zur statistischen Datenauswertung kam die Software SPSS, Version 23.0.0.0, zum Einsatz.

3.3.1 Deskriptive Statistik

Das Vorkommen nominalskaliertter Merkmale wie etwa die Tumorlokalisation wurden in absoluter Häufigkeit angegeben. Durch die Angabe relativer Häufigkeiten wurden die Aussagen über die Verteilung von Merkmalsausprägungen normiert und vergleichbar gemacht (Hedderich 2016).

Für Daten mit Intervall- oder Verhältnisskalenniveau konnte durch Angabe des arithmetischen Mittelwerts („Durchschnittswert“) eine an Information verdichtete repräsentative Darstellung erreicht werden. Die Quantifizierung der Streuung einzelner Werte eines Wertes mit metrischer Skalierung wird durch Berechnung der Standardabweichung, also der arithmetische Mittelwert aller Abweichungen vom Mittelwert möglich (Hedderich 2016; Jacobi 2015).

Daten auf Rangskalenniveau wie etwa die Anzahl metastatisch befallener Lymphknoten wurden durch den Median ausgedrückt. Für diesen gilt bei ungeraden Fallzahlen, dass es gleich viele darunter- wie darüberliegende Werte gibt, bei geraden Fallzahlen beschreibt der Median die Hälfte der Summe der beiden Werte, die die Gesamtheit in zwei zahlenmäßig gleich große Hälften teilen. Als Maß für die Streuung diente hier das 25%- sowie das 75%-Quartil und deren Differenz, der Interquartilsabstand (Hedderich 2016; Jacobi 2015).

3.3.2 Statistische Tests

Der p-Wert bezeichnet die Wahrscheinlichkeit, die Nullhypothese zu Unrecht abzulehnen (Hedderich 2016). Eine Aussage wurde als signifikant bezeichnet, wenn der p-Wert unterhalb des Signifikanzniveaus von 5% lag. Lag ein p-Wert unter 1%, so wurde eine statistische Aussage als hoch signifikant bezeichnet.

3.3.2.1 Chi-Quadrat Test / exakter Test nach Fisher

Die Unabhängigkeit von nominal skalierten Eigenschaften wurde mittels Chi-Quadrat-Test überprüft. Ein signifikanter Chi-Quadrat-Wert spricht für einen Zusammenhang in der Verteilung in die jeweiligen Kategorien, der über den Zufall hinausgeht. Im Chi-Quadrat Test wird eine Vierfeldertafel angefertigt. Liegt die Anzahl an Beobachtungen in einem der Felder dieser Tafel unter 5, so wurde der Fisher-Exakt-Test eingesetzt, der in solchen Fällen eine genauere Aussage über die Abhängigkeit zwischen zwei Variablen ermöglicht (Döring 2016; Hedderich 2016; Jacobi 2015).

3.3.2.2 Überlebensanalysen / Kaplan Meier / Log-Rank

Die Kaplan-Meier-Methode erlaubt die Schätzung der Dauer bis zum Eintreten eines Ereignisses (Jacobi 2015). Der Tod (für DSS; OS) bzw. das Eintreten eines Rezidivs (für RFI) wurden hierfür als Ereignis definiert. Fälle, die aus dem beobachteten Kollektiv fielen (etwa da sie sich nicht zum Follow up vorstellten) oder in denen das Ereignis erst nach Ende des Beobachtungszeitraumes eintrat, wurden durch die Kaplan-Meier Methode zensiert. Angegeben wurde jeweils die mediane Dauer bis zum

Eintreten eines Intervalls. Das 95%-Konfidenzintervall ist der Wertebereich, in dem sich der wahre Wert mit 95%-iger Wahrscheinlichkeit befindet (Hedderich 2016, S. 334).

Die Angabe einer mittleren Überlebenszeit ist beim Kaplan-Meier-Schätzer in Fällen möglich, in denen es bei der letzten Beobachtung zum Ereignis kam und diese nicht zensiert werden musste (Hedderich 2016, S. 846).

Zur Beschreibung des Einflusses eines Faktors auf eine Überlebenszeit wurde der Log-Rank-Test angewandt, mit dem mehrere Überlebenszeiten verglichen werden können (Jacobi 2015). Dieser ermöglicht eine Aussage über die Signifikanz des Einflusses eines Faktors auf das mittels Kaplan-Meier geschätzte Zeitintervall bis zum Eintritt eines definierten Ereignisses (Hedderich 2016).

4 Ergebnisse und Auswertung

4.1 Zusammensetzung des Gesamtkollektivs

Insgesamt konnten 227 Patienten rekrutiert werden, die den Einschlusskriterien (vgl. 3.1) der Studie entsprachen. Entsprechend des chronologischen Auftretens der Kopfhaut-PECA in der Patientenanamnese wurde das Kollektiv subkategorisiert:

In 116 (51%) Fällen handelte es sich um Erstdiagnosen eines PECA. 110 (48%) Patienten waren zuvor andernorts vorbehandelt worden und stellten sich nun zur weiteren Therapie in der Klinik vor. Die verschiedenen Arten dieser Vorbehandlung sind im Folgenden aufgeführt.

Bei 41 (18%) der Fälle handelte es sich um lokale Rezidive. Weitere 33 (15%) Patienten stellten sich zur zweizeitigen Neck Dissection bei Lymphknotenmetastasen vor, nachdem zuvor andernorts eine Resektion des Primarius erfolgt war.

Bei 18 (8%) Patienten waren bereits Kopfhaut-PECA anamnestisch vorbeschrieben. Diese hatten jedoch keinen örtlichen und zeitlichen Bezug zur aktuellen PECA-Diagnose im Behandlungszeitraum.

In 12 (5%) Fällen fanden sich lokale Nachresektionen von extern non-in-sano operierten Tumoren (mit einer zeitlichen Latenz von weniger als zwei Monaten).

Ferner stellten sich 6 (3%) Patienten zur Resektion von Lymphknoten-Metastasen vor, die im unmittelbaren zeitlichen Zusammenhang mit der auswärtigen lokalen Primarius-Resektion stand.

In einem Fall (<1%) waren extern Lymphknotenmetastasen reseziert worden, ehe im Klinikum Großhadern die operative Therapie des Primärtumors erfolgte.

4.2 Analyse des Gesamtkollektivs

4.2.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Die Geschlechterverteilung des Gesamtkollektivs wies mit 178 (78%) eine deutliche Mehrheit der Männer gegenüber den 49 Frauen (22%) auf. 83% aller Patienten waren bei Erstvorstellung im Klinikum Großhadern über 65 Jahre alt. Im Mittel lag das Alter bei 75 Jahren (Standardabweichung 12) und war über eine Spannweite von 61 Jahren verteilt.

4.2.2 Maligne Komorbiditäten

Bei insgesamt 110 (49%) der Patienten waren zusätzlich zum PECA der Kopfhaut weitere Hauttumoren bzw. maligne Erkrankungen bekannt. Die größte Entität stellten hierunter mit 64 (58%) die BCC dar, welche zum Großteil (58; 91%) im Kopf-Hals-Bereich lokalisiert waren. PECA anderer Lokalisationen als der verhornten Kopfhaut bestanden bei 18 (16%) der Patienten mit maligner Komorbidität. Mit 12 Fällen (11%) war die Mehrheit hiervon wiederum an unverhornten Stellen im Kopf-Hals-Bereich (Schleimhaut) lokalisiert.

Tumoren abgesehen von BCC und PECA fanden sich in 51 (23%) Fällen, 22 (43%) davon synchron zum aktuellen PECA.

4.2.3 Tumorlokalisation

Tabelle 4 zeigt die Verteilung der Lokalisationen. Insgesamt stellte die Kategorie Ohr mit 68 (30%) die häufigste Lokalisation dar, gefolgt von PECA im Bereich der Nase mit 41 (18%) Fällen.

Insgesamt 41 Patienten stellten sich mit einer regionären Lymphknotenmetastasierung vor. Diese war in 25 Fällen (61%) zervikal, in 16 (39%) innerhalb der Parotis lokalisiert. In einem dieser Fälle (2%) handelte es sich bei Erstvorstellung um ein CUP. Es kam in diesem Fall im weiteren Verlauf zur Diagnose eines Kopfhaut-PECA, mit dem die vorangegangene zervikale Metastase nachträglich in Verbindung gebracht wurde.

Bei 196 (86%) der Patienten konnte anhand der Akten die genaue Lokalisation erhoben werden, die übrigen Fälle konnten retrospektiv einer groben Lokalisation zugeordnet werden. (vgl. 3.2).

<i>Lokalisationen</i>	<i>Anzahl (%)</i>
Nase	41 (18,1)
Stirn	9 (4,0)
Unterlippe	10 (4,4)
Schläfe	8 (3,5)
Kapillitium	15 (6,6)
Ohr	68 (30,0)
Lider/periorbital	8 (3,5)
LK Parotis	16 (7,0)
Präaurikulär	14 (6,2)
Hals	2 (0,9)
LK-Met zervikal	25 (11,0)
Oberlippe	3 (1,3)
Wange	8 (3,5)

Tabelle 4: Tumorlokalisationen im Gesamtkollektiv

4.2.4 Tumorklassifikation

4.2.4.1 pT-Status

Tabelle 5 zeigt die Verteilung der pT-Stadien innerhalb des Gesamtkollektivs. Die Kategorie pT1 stellte mit 78 (34%) den größten Anteil.

<i>pT-Stadium</i>	<i>Anzahl (%)</i>
pT1	78 (34,4)
pT2	33 (14,5)
pT3	20 (8,8)
pT4	32 (14,1)
Tx	64 (28,2)

Tabelle 5: Verteilung der pT-Stadien im Gesamtkollektiv

4.2.4.2 cN-Status

Mit 76% des Gesamtkollektivs wies die Mehrheit der Patienten bei Erstbehandlung des Kopfhaut-PECA einen klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus (cN0) auf (Tabelle 6).

<i>cN-Status</i>	<i>Anzahl (%)</i>
cN+	54 (24)
cN0	173 (76)

Tabelle 6: Verteilung der cN-Stadien im Gesamtkollektiv

4.2.4.3 Diagnostik des cN-Status

Im größten Teil der Fälle (45%) war für das klinische Staging eine Schnittbildgebung (i.S. einer Computer- oder einer Magnetresonanztomographie) erfolgt. Bei weiteren 95 (42%) konnte die Art des Stagings nicht nachvollzogen werden (Tabelle 7).

<i>Diagnostik des cN-Status</i>	<i>Anzahl (%)</i>
<i>Keine Bildgebung</i>	16 (7,0)
<i>Sonographie</i>	13 (5,7)
<i>Schnittbildgebung</i>	103 (45,4)
<i>Staging-Methode nicht eruierbar</i>	95 (41,9)

Tabelle 7: Verteilung der Staging-Methoden im Gesamtkollektiv

4.2.4.4 pN-Status

Bei 33 Patienten (15%) des Gesamtkollektivs bestand nach Primärtherapie ein negativer histopathologischer Lymphknotenstatus (pN0). Bei 52 (23%) Fällen konnten histopathologisch gesicherte Lymphknotenmetastasen diagnostiziert werden.

Tabelle 8 ist die Verteilung der histopathologischen Lymphknotenstadien für die jeweiligen klinischen Stadien zu entnehmen. In 18 Fällen zeigte sich ein histopathologisch auffälliger Lymphknotenstatus (pN+) bei klinisch blander Lymphknotensituation (cN0). Insgesamt war die Abhängigkeit zwischen klinischer und histopathologischer Lymphknotensituation hoch signifikant ($p < 0,001$).

	<i>pN0</i>	<i>pN+</i>	<i>pNx</i>
<i>cN0 n (%)</i>	24 (13,9)	18 (10,4)	131 (75,7)
<i>cN+ n (%)</i>	9 (16,7)	34 (63,0)	11 (20,4)

Tabelle 8: pN-Stadium für die jeweiligen cN-Stadien im Gesamtkollektiv

4.2.4.5 cM-Status

Bei 10 (4%) der Patienten bestand zum Zeitpunkt des Stagings der klinische Verdacht auf Fernmetastasen.

4.2.5 Operative Therapie

Die Therapie des ersten Kopfhaut-PECA, mit welchem die Patienten vorstellig geworden waren, war bei 226 (>99%) operativ, im Sinne einer Resektion, erfolgt. Lediglich bei einer (<1%) Patientin war auf eine Resektion verzichtet worden. Es handelte sich in diesem Fall um eine geriatrische (96 Jahre) Patientin mit Rezidiv-Spinaliom.

Bei 144 Patienten (63%) war eine isolierte Tumoresektion erfolgt, 29 (13%) wurden einer kombinierten chirurgischen Therapie aus Tumoresektion und selektiver Neck Dissection zugeführt, weitere 30 (13%) einer Kombination aus Tumoresektion, Neck Dissection und Parotidektomie.

Bei den übrigen 23 (10%) der operierten Patienten waren die Behandlungsoptionen anderweitig kombiniert worden.

Insgesamt waren 78 (34%) Patienten des Gesamtkollektivs einer Neck Dissection unterzogen worden. Die Entscheidung zur Neck Dissection zeigte einen hoch signifikanten Zusammenhang mit dem klinischen Lymphknotenstatus (cN) ($p < 0,001$). Tabelle 9 gibt diese Verteilung wieder. 35 (45%) aller Neck Dissections waren also elektiv erfolgt.

cN-Status	Neck Dissection	Keine Neck Dissection
cN0 n (%)	35 (20)	138 (80)
cN+ n (%)	43 (80)	11 (20)

Tabelle 9: Entscheidung zur Neck Dissection in Abhängigkeit vom cN-Stadium

Die 20% der cN+-Patienten, die keiner Neck Dissection unterzogen wurden, wiesen folgende Eigenschaften auf:

In 5 Fällen handelte es sich um Rezidive. Hier waren zuvor andernorts PECA mit derselben Lokalisation behandelt worden. Weitere 3 Patienten waren mehr als zwei Monate zuvor im Sinne einer Tumorexzision andernorts behandelt worden und stellten sich nun zur weiteren Therapieplanung im Klinikum Großhadern vor. In einem Fall handelte es sich um einen Patienten, der weniger als zwei Monate zuvor andernorts vorreseziert worden war und sich nun ebenfalls zur Komplettierung der Therapie im Klinikum Großhadern vorstellte. Um primäre PECA handelte es sich in zwei Fällen.

Hinsichtlich des Gradings lag in 6 Fällen das Stadium G3, in 4 das Stadium G2 vor. 4 der Patienten wiesen einen auffälligen klinischen Metastasenstatus (cM+) auf. Therapeutisch wurde in 5 Fällen eine Radiotherapie durchgeführt. Drei Patienten wurden chemotherapeutisch behandelt.

4.2.6 Rezidivfreies Intervall

Das RFI des Gesamtkollektivs lag im Mittel bei 34 Monaten. Der Median lag bei 13 Monaten.

Die Abhängigkeit des RFI vom pT-Stadium war hoch signifikant ($p=0,007$), mit Mittelwerten von 48 Monaten für pT1- und 29 für pT4-Tumoren (Abbildung 1).

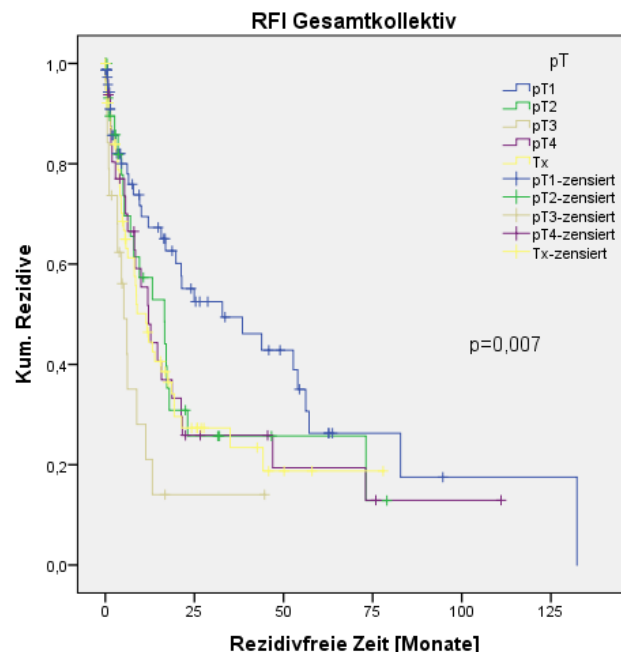


Abbildung 1: RFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pT

Mit mittleren 38 Monaten bei klinisch unauffälligem (cN0) und 21 bei auffälligem Lymphknotenstatus (cN+) zeigte sich im Gesamtkollektiv keine signifikante Abhängigkeit ($p=0,276$) des RFI vom cN-Status (Abbildung 2).

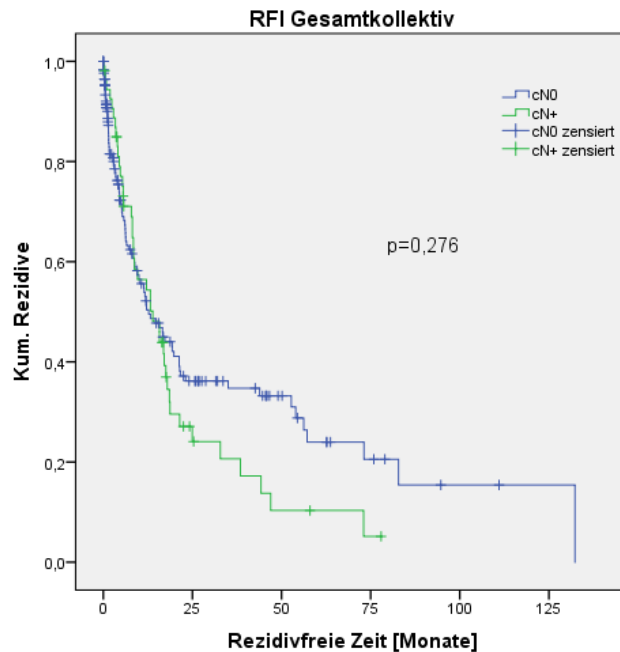


Abbildung 2: RFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von cN

In Abhängigkeit vom pathologisch gesicherten Lymphknotenstatus zeigte sich bei metastasenfreier Situation (pN0) mit mittleren 39 Monaten ein signifikant längeres RFI als bei gesicherten Lymphknotenmetastasen (pN+) mit 17 Monaten ($p=0,045$; Abbildung 3).

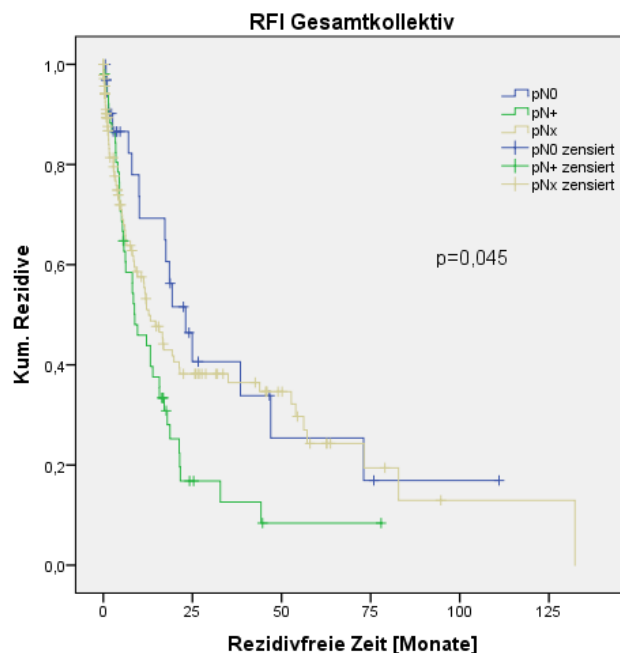


Abbildung 3: RFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pN

Dabei zeigte sich beim Vergleich des RFI in Abhängigkeit einer durchgeführten Neck Dissection kein statistischer Unterschied. Bei Patienten ohne durchgeführte Neck Dissection lag mit 37 Monaten im Mittel eine längere Zeitspanne vor als bei Patienten mit Lymphadenektomie mit einem Mittelwert von 26 Monaten ($p=0,640$; Abbildung 4).

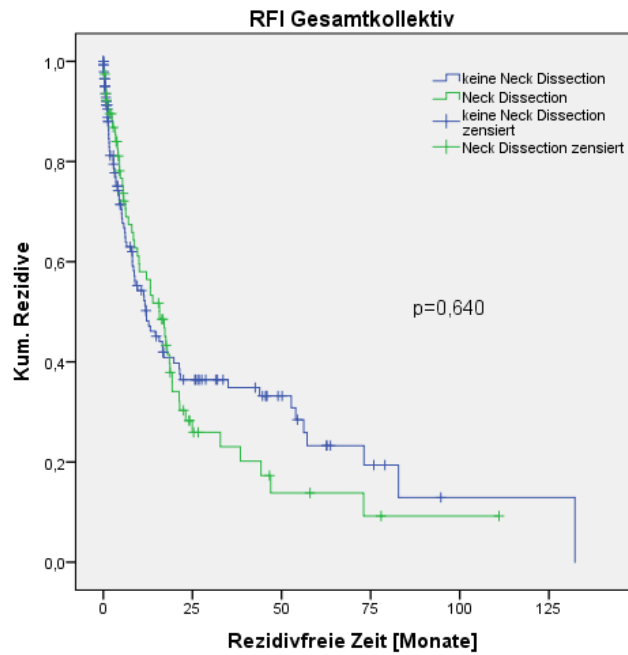


Abbildung 4: RFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Neck Dissection

4.2.7 Overall Survival

Das OS lag im Gesamtkollektiv bei durchschnittlich 57 Monaten. Das mediane OS lag bei 35 Monaten.

Dabei wies das OS eine hoch signifikante Abhängigkeit vom pT-Stadium auf ($p=0,001$; Abbildung 5). Es betrug im Mittel 72 Monate bei pT1- und 62 Monate bei pT4-Tumoren.

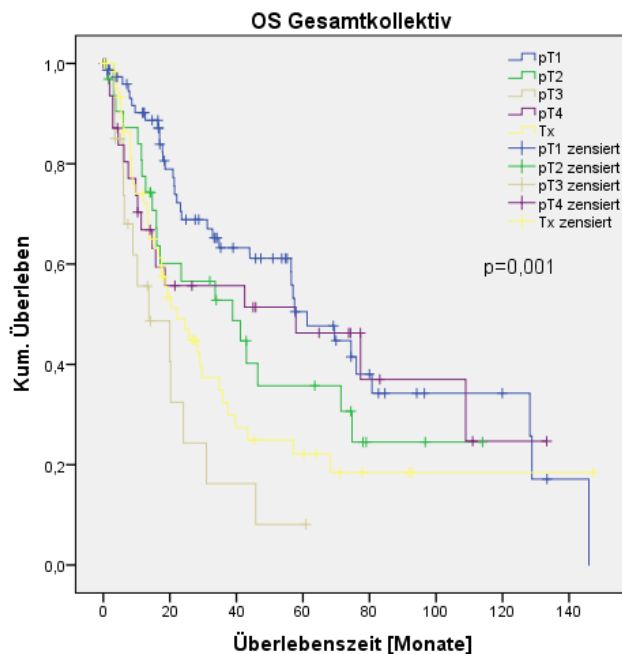


Abbildung 5: OS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom pT-Stadium

Vom klinischen Lymphknotenstatus zeigte sich das OS hoch signifikant abhängig. Es lag im Mittel bei 62 Monaten bei cN0- und bei 32 Monaten bei cN+-Situation ($p=0,004$; Abbildung 6).

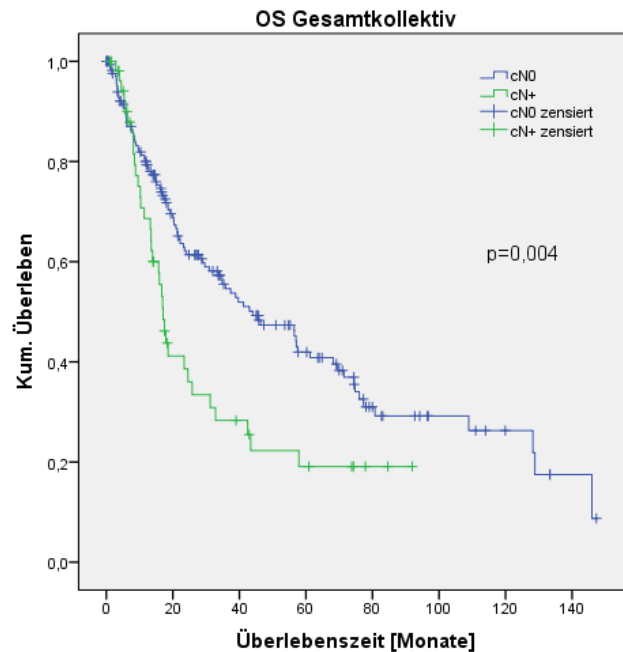


Abbildung 6: OS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von cN

Ebenfalls hoch signifikant stellte sich die Abhängigkeit des OS vom pN-Status dar ($p=0,002$; Abbildung 7). Durchschnittlich lag das OS bei pN0-Situation bei 74 Monaten. Unter den Patienten mit pN+-Situation ergab sich ein mittleres OS von 30 Monaten.

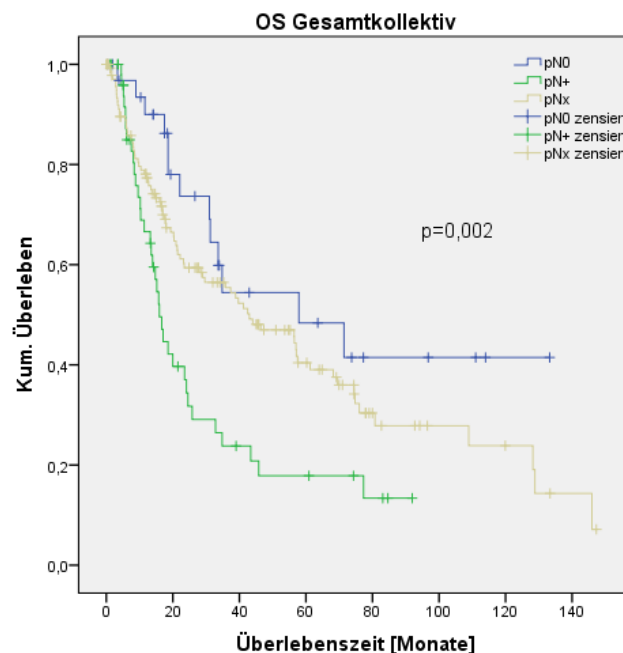


Abbildung 7: OS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pN

Das Gesamtüberleben der Patienten ohne Neck Dissection betrug hier im Mittel 59 Monate und lag somit über dem der Patienten mit Neck Dissection, bei denen das Gesamtüberleben im Mittel bei 51 Monaten lag ($p=0,592$; Abbildung 8).

127 (56%) Patienten des Gesamtkollektivs starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

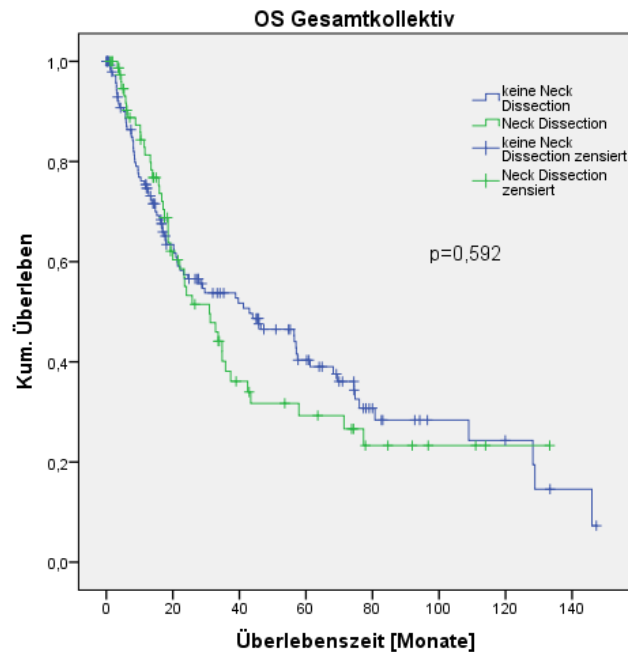


Abbildung 8: OS im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Neck Dissection

4.2.8 Disease Specific Survival

In 48 (38%) aller Todesfälle konnte die Assoziation zum Kopfhaut-PECA nachvollzogen werden. Bezüglich des krankheitsspezifischen Überlebens zeigte sich ein mittlerer Wert von 108 Monaten. Das mittlere DSS lag bei pT1-Situation bei 120 Monaten und somit signifikant über dem mittleren DSS von 81 Monaten bei pT4-Situation ($p=0,017$; Abbildung 9).

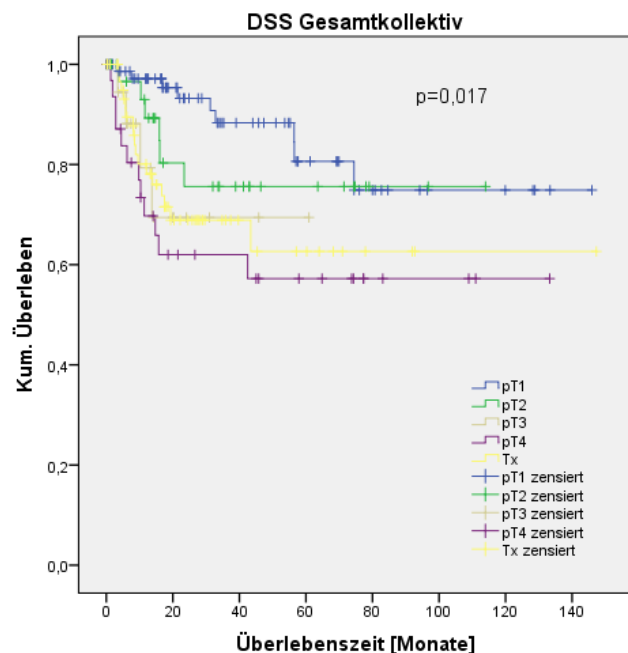


Abbildung 9: DSS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pT

Die Abhängigkeit des DSS vom klinischen Lymphknotenstatus war hoch signifikant ($p<0,001$). Bei cN0-Situation lag das durchschnittliche DSS bei 119, bei cN+-Situation bei 46 Monaten (Abbildung 10).

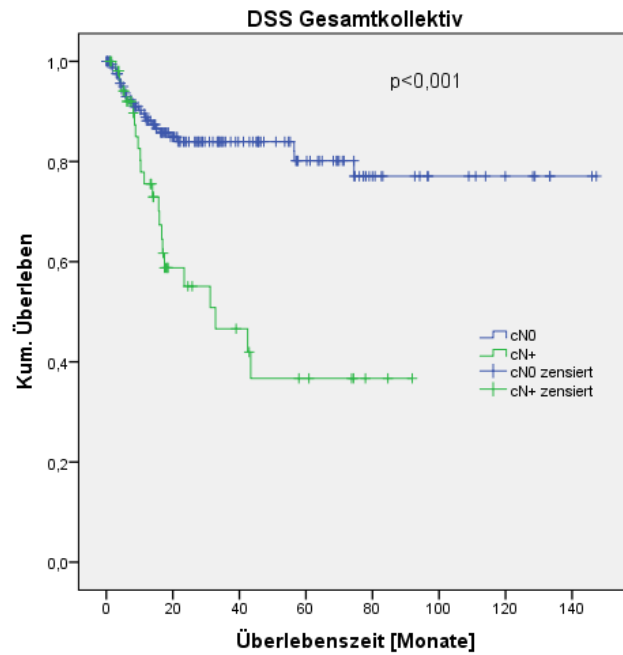


Abbildung 10: DSS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von cN

Auch hinsichtlich des pathologischen Lymphknotenstatus pN zeigte sich beim DSS eine hoch signifikante Abhängigkeit. Bei pN0-Situation lag das durchschnittliche DSS bei 118 Monaten, während es bei pN+-Situation im Mittel 53 Monate betrug ($p=0,006$; Abbildung 11).

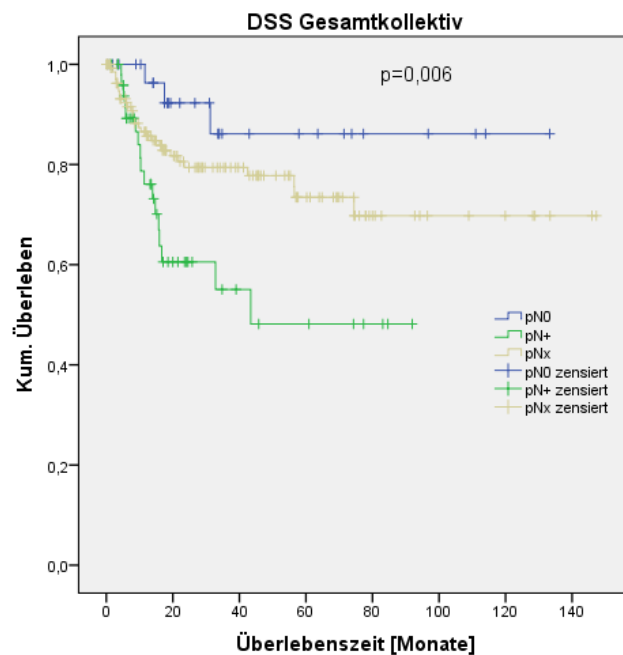


Abbildung 11: DSS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pN

Die Patienten ohne Neck Dissection überlebten krankheitsspezifisch durchschnittlich 113, die lymphadenektomierten Patienten 88 Monate ($p=0,264$; Abbildung 12).

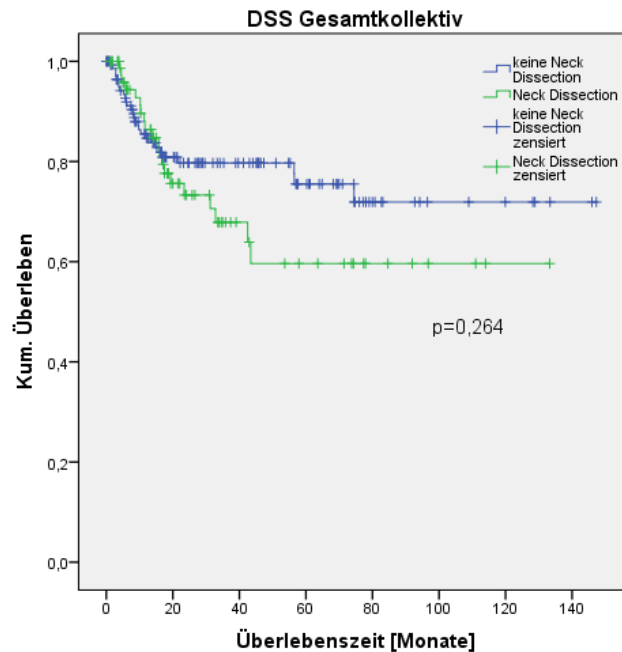


Abbildung 12: DSS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der Neck Dissection

4.3 Analyse der Patienten mit primärem PECA

Alle Patienten, bei denen im Rahmen der Erstbehandlung im Klinikum Großhadern ein primäres Kopfhaut-PECA (d.h. keine Vorbehandlung andernorts) diagnostiziert wurde, wurden als Subgruppe (n=116) gesondert analysiert.

4.3.1 Geschlechter- und Altersverteilung

Die Alters- und Geschlechterverteilung war im Vergleich zum Gesamtkollektiv nahezu unverändert. So stellte die Gruppe der männlichen Patienten mit 91 (78%) ebenso den Großteil der Patienten mit primärem PECA dar. Das mittlere Alter lag bei 74 Jahren (Standardabweichung 13 Jahre). 95 (82%) Patienten waren über 65 Jahre alt.

4.3.2 Maligne Komorbiditäten

Den größten Teil der malignen Komorbiditäten stellte die Entität der BCC dar, die sich bei 33 (28%) der 116 Erst-Kopfhaut-PECA-Patienten fanden. In 32 (97%) dieser Fälle war die Lokalisation hierbei im Kopf-Hals-Bereich. Bei 10 (9%) Patienten existierte ein PECA außerhalb der verhornten Kopfhaut in der Vorgeschichte, 9 (90%) hiervon im Kopf-Hals-Bereich.

Der Anteil an Patienten mit malignen Komorbiditäten abgesehen von PECA oder BCC lag bei 21 (18%), 8 (38%) davon synchron zum Kopfhaut-PECA.

4.3.3 Tumorlokalisation

Tabelle 10 zeigt die Verteilung der Tumore auf die Lokalisationen. Erneut stellte hier das Ohr mit 47 (41%) Fällen den weitaus größten Anteil der Lokalisationen, gefolgt von der Nase mit 25 (22%).

Bei 106 (91%) Fällen war die Bezeichnung der Lokalisation eindeutig. In einem Fall (1%) handelte es sich um eine Lymphknotenmetastase (CUP).

<i>Lokalisationen</i>	<i>Häufigkeit (%)</i>
Nase	25 (21,6)
Stirn	6 (5,2)
Unterlippe	9 (7,8)
Schläfe	3 (2,6)
Kapillitium	8 (6,9)
Ohr	47 (40,5)
Lider/periorbital	3 (2,6)
Präaurikulär	5 (4,3)
Hals	1 (0,9)
LK-Met zervikal	1 (0,9)
Oberlippe	3 (2,6)
Wange	5 (4,3)

Tabelle 10: Verteilung der Lokalisationen unter den Patienten mit primärem PECA

4.3.4 Tumorklassifikation

4.3.4.1 pT-Status

Die Verteilung der pT-Stadien unter den Erstresezierten mit Erst-PECA gibt Tabelle 11 wieder. Der pT1-Anteil ist hier mit 51 (44%) wie beim Gesamtkollektiv am größten. Mit 22 Fällen machte der Anteil mit unklarem T-Status (Tx) 19% aus. Die mittlere Tumorbreite in diesem Kollektiv betrug 26mm (Standardabweichung 16).

<i>pT-Stadium</i>	<i>Häufigkeit (%)</i>
pT1	51 (44,0)
pT2	18 (15,5)
pT3	8 (6,9)
pT4	17 (14,7)
Tx	22 (19,0)

Tabelle 11: Verteilung der pT-Stadien der primären PECA

4.3.4.2 cN-Status

Die Mehrheit (88%) der Patienten mit primärem PECA wies im klinischen Staging einen unauffälligen Lymphknotenstatus (cN0) auf (Tabelle 12).

<i>cN-Status</i>	<i>Häufigkeit (%)</i>
cN+	14 (12)
cN0	102 (88)

Tabelle 12: Verteilung der cN-Stadien der primären PECA

4.3.4.3 Diagnostik des cN-Status

Werden nur die Patienten mit Erst-PECA betrachtet, so machen die Fälle ohne genauer bezifferte Staging-Methode mit 47% den größten Anteil aus. Erst an zweiter Stelle folgen mit 41% die Fälle mit Schnittbildgebung (Tabelle 13).

<i>Diagnostik des cN-Status</i>	<i>Anzahl (%)</i>
Keine Bildgebung	8 (6,9)
Sonographie	7 (6,0)
Schnittbildgebung	47 (40,5)
Staging-Methode nicht eruierbar	54 (46,6)

Tabelle 13: Verteilung der Staging-Methoden der primären PECA

4.3.4.4 pN- / Pn- / V-Status

Bei 17 (15%) Patienten mit Erst-PECA wurde histopathologisch der postoperative Lymphknotenstatus als negativ (pN0) bezeichnet. Ein histopathologisch nachgewiesener Lymphknotenbefall (pN+) bestand unter den Patienten mit Erst-PECA in 11 (10%) Fällen. Beim Gros des Kollektivs (88; 76%) blieb es beim histopathologisch unbestätigten Lymphknotenbefund (pNx).

Tabelle 14 ist die hoch signifikante ($p < 0,001$) Abhängigkeit zwischen klinischem und histopathologischen Lymphknotenstatus zu entnehmen. Der Anteil okkultter Metastasen unter den klinisch als unauffällig eingestuften Fällen lag bei 5%.

	pN0	pN+	pNx
cN0 n (%)	12 (11,8)	5 (4,9)	85 (83,3)
cN+ n (%)	5 (35,7)	6 (42,9)	3 (21,4)

Tabelle 14: pN-Stadium für die jeweiligen pN-Stadien der primären PECA

Weiterhin zeigte sich in einem Fall (1%) ein histopathologisch gesicherter metastasenfreier Status (pM0). In keinem der Fälle zeigte sich eine venöse Invasion, während in 2 (2%) Fällen eine Invasion der Perineuralscheide zu verzeichnen war.

4.3.4.5 cM-Status

In 3 (3%) Fällen bestand im klinischen Staging ein Anhalt für Fernmetastasen (cM+).

4.3.4.6 Grading

Hinsichtlich der Tumordifferenzierung war es im Kollektiv der primären PECA das Grading G2, welches mit 39% die größte Gruppe stellte. Entsprechend Tabelle 15 zeigte sich unter diesen Erst-PECA-Patienten im Vergleich zum übrigen Kollektiv eine bessere Differenzierung ($p = 0,679$).

Grading	G1	G2	G3	Gx
Patienten mit primärem PECA n (%)	13 (11,2)	45 (38,8)	42 (36,2)	16 (13,8)
übriges Kollektiv n (%)	9 (8,1)	41 (36,9)	48 (43,2)	13 (11,7)

Tabelle 15: Grading der primären PECA und des übrigen Kollektivs im Vergleich

4.3.5 Therapie

Bei allen 116 Patienten erfolgte eine operative Therapie im Sinne einer Resektion. Bei 24 (21%) von ihnen war zudem eine Neck Dissection durchgeführt worden.

4.3.5.1 Resektion des Primarius / R-Status

In 79 (68%) Fällen gelang die Resektion im Gesunden (R0), während in 13 (11%) Fällen ein mikroskopischer und in 1 (1%) Fall ein makroskopischer Residualtumor zurückblieb. Für 23 (20%) Patienten konnte der R-Status nicht nachvollzogen werden (Rx).

4.3.5.2 Neck Dissection

Einer Neck Dissection wurden 24 (21%) der 116 Patienten zugeführt - zur Hälfte (12; 50%) als sog. elektive Indikation, d.h. bei klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0).

Zur anderen Hälfte (12; 50%) wurde eine therapeutische Neck Dissection durchgeführt, da sich im Staging ein auffälliger Lymphknotenstatus (cN+) zeigte.

Es wurden also 12 (86%) der cN+-Patienten einer Neck Dissection unterzogen. Bei einem dieser Fälle bestand klinisch der Verdacht auf das Vorhandensein von Fernmetastasen (cM+).

Im exakten Test nach Fisher zeigte sich eine signifikante Abhängigkeit der Eigenschaften „cN“ und „Neck Dissection“ ($p < 0,001$).

4.3.5.3 Radiotherapie / Chemotherapie

Bei 19 (16%) Patienten wurde eine adjuvante Radiotherapie durchgeführt. Einer adjuvanten chemotherapeutischen Behandlung des PECA wurden 5 (4%) Patienten unterzogen. In weiteren 2 (2%) Fällen bestand zum Behandlungszeitpunkt eine Chemotherapie aufgrund eines synchronen Zweitmalignoms.

4.3.6 Rezidivlokalisationen

Bei 24 (21%) der 116 Patienten mit primärem PECA ist im weiteren Verlauf ein Rezidiv aufgetreten. In 5 (4%) Fällen handelte es sich um metachrone Lymphknotenmetastasen, darunter in einem Fall (1%) kombiniert mit einem Lokalrezidiv (Tabelle 16).

<i>Lokalisationen</i>	<i>Erstes Rezidiv</i>	<i>Zweites Rezidiv</i>
<i>Lokalrezidiv n (%)</i>	13 (54,2)	2 (66,7)
<i>Parotisrezidiv n (%)</i>	0 (0,0)	1 (33,3)
<i>Lymphknotenrezidiv n (%)</i>	4 (16,7)	0 (0,0)
<i>Fernmetastase n (%)</i>	2 (8,3)	0 (0,0)
<i>Lokalrezidiv + Lymphknotenrezidiv n (%)</i>	1 (4,2)	0 (0,0)
<i>Lokalrezidiv + Fernmetastase n (%)</i>	3 (12,5)	0 (0,0)
<i>Keine Angabe n (%)</i>	1 (4,2)	0 (0,0)

Tabelle 16: Verteilung der Rezidivlokalisationen im Kollektiv der primären PECA

Zu einem zweiten im Klinikum Großhadern dokumentierten Rezidiv kam es in drei (3%) Fällen. Davon handelte es sich bei zwei (67%) Patienten um ein Lokalrezidiv und bei einem (33%) um ein Rezidiv in der Parotis.

4.3.7 Gegenüberstellung Neck Dissection - keine Neck Dissection

Von den 116 Patienten des Kollektivs mit Erst-PECA erhielten, ungeachtet des cN-Status insgesamt 24 (21%) eine Neck Dissection. Diese werden im Folgenden hinsichtlich diverser Kriterien den 92 (79%) Patienten ohne Neck Dissection gegenübergestellt.

4.3.7.1 Follow-up

Das mediane Follow-up Intervall betrug 8 (Interquartilsabstand 23) Monate. Das aktuellste Follow-up war bei den Patienten mit Neck Dissection zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt als bei den Patienten ohne Neck Dissection ($p = 0,160$; Abbildung 13).

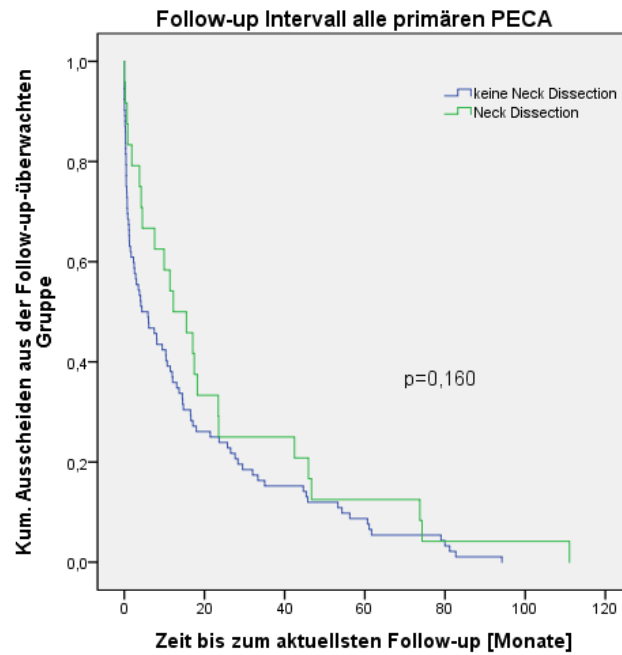


Abbildung 13: Follow-up Intervall im Kollektiv aller primären PECA

4.3.7.2 Rezidivfreies Intervall

Das RFI im Kollektiv der Primären PECA lag im Mittel bei 42 Monaten. Dabei zeigte sich auf der Seite der Nicht-lymphadenektomierten mit 44 Monaten im Mittel eine längere Zeitspanne als bei den Lymphadenektomierten mit einem Mittelwert von 35 Monaten ($p=0,820$; Abbildung 14).

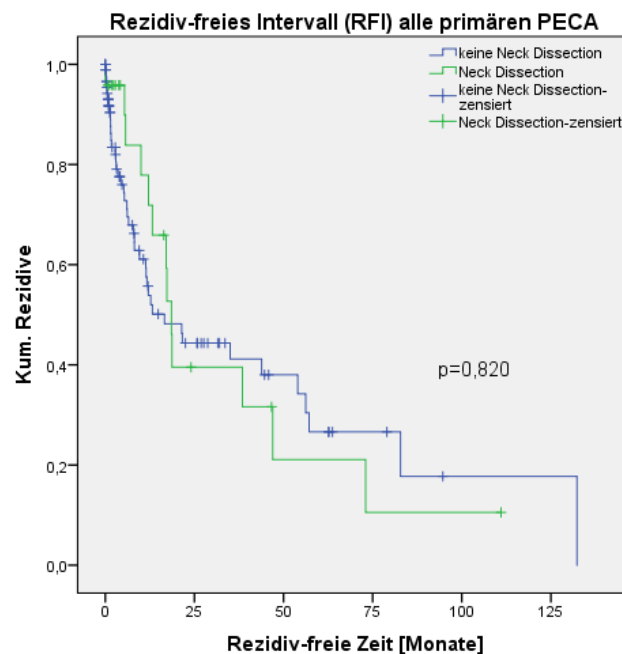


Abbildung 14: RFI im Kollektiv aller primären PECA

4.3.7.3 Overall Survival

Das OS lag im Kollektiv der primären PECA bei durchschnittlich 58, das mediane OS bei 43 Monaten. Das Gesamtüberleben der Patienten ohne Neck Dissection lag hier mit medianen 44 Monaten nicht signifikant über dem der Patienten mit Neck Dissection mit 42 Monaten ($p=0,378$; Abbildung 15).

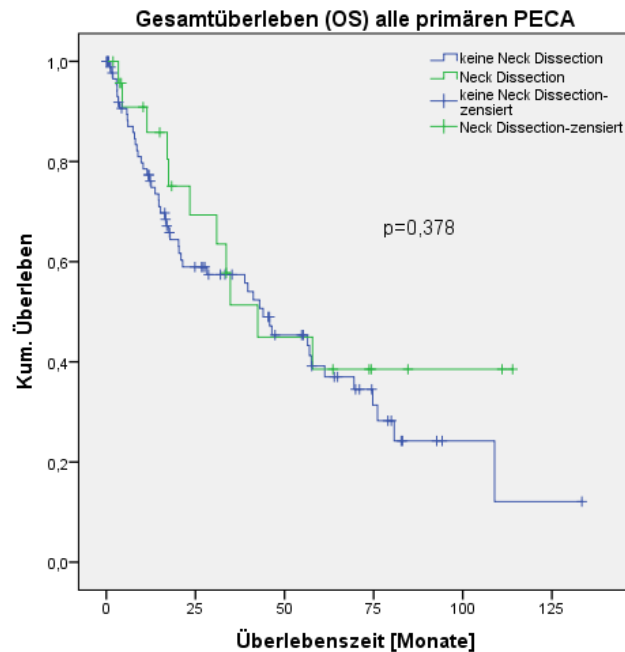


Abbildung 15: OS im Kollektiv aller primären PECA

61 (53%) Patienten mit primärem PECA Gesamtkollektiv starben innerhalb des Beobachtungszeitraumes.

4.3.7.4 Disease Specific Survival

In 19 (16%) aller Todesfälle konnte die Assoziation zum Kopfhaut-PECA nachvollzogen werden.

Das DSS im Kollektiv der Primären PECA lag im Mittel bei 106 Monaten. Dabei zeigte sich auf der Seite der Nicht-lymphadenektomierten mit 109 Monaten im Mittel eine nicht signifikant längere Zeitspanne als bei den Lymphadenektomierten mit einem Mittelwert von 85 Monaten ($p=0,653$; Abbildung 16).

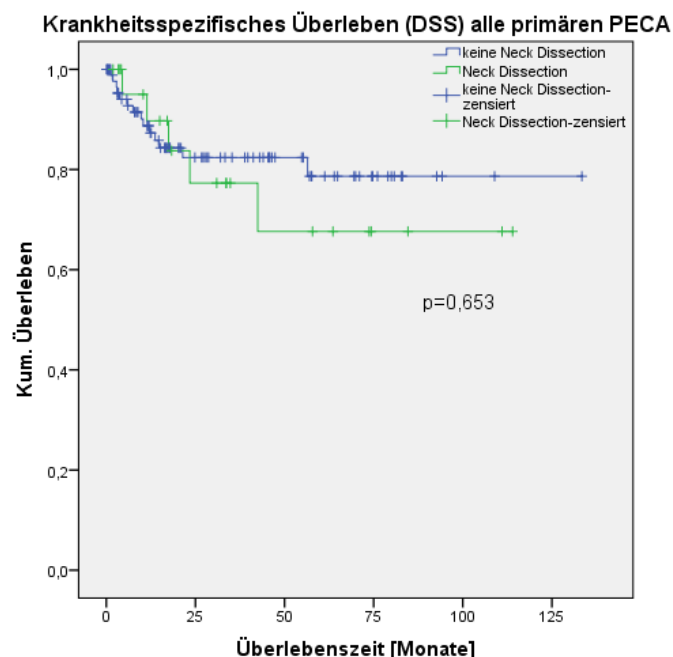


Abbildung 16: DSS im Kollektiv aller primären PECA

4.3.8 Analyse der Gruppe „Erst-Resektion des Erst-Kopfhaut-PECA und cN0“ (n=102)

Unter den 116 Patienten, bei denen es sich bei der ersten Behandlung im Klinikum Großhadern tatsächlich um die Erstresektion des ersten Kopfhaut-PECA handelte, wiesen 14 (12%) einen klinischen Verdacht auf Lymphknotenmetastasen (cN>0) auf. Bei 102 (88%) bestand das Stadium cN0.

Für diese 102 Patienten ergab sich bezüglich DSS (p=0,166), RFI (p=0,324) sowie OS (p=0,251) keine signifikante Abhängigkeit dieser zeitlichen Variablen vom Faktor Neck Dissection (Abbildung 17).

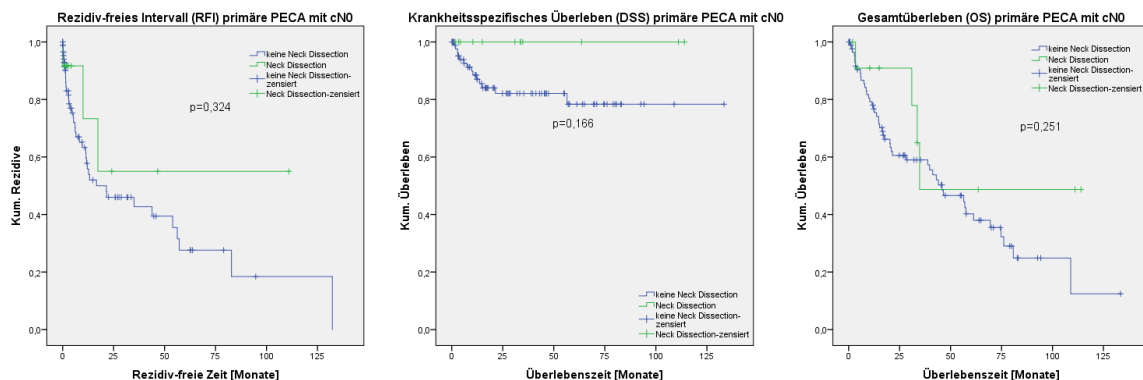


Abbildung 17: RFI (links), DSS (Mitte) und OS (rechts) des Kollektivs mit primärem PECA und cN0-Status

Das pT-Stadium, also die Tumorgröße stellte einen hochsignifikanten Faktor für das DSS (p=0,007) sowie für das OS (p=0,004) dar.

4.3.8.1 Neck Dissection bei cN0-Status

12 (12%) dieser 102 Patienten wurden elektiv lymphadenektomiert. Unter den elektiv lymphadenektomierten Patienten bestätigte sich in 10 (83%) Fällen auch im histopathologischen Staging der negative Lymphknotenbefall (pN0). Bei zwei (17%) der elektiv lymphadenektomierten Patienten ließ sich das pN-Stadium anhand interner Akten nicht eruieren (pNx). Im Tumorregister war hier in einen Fall pN0, im anderen pNx dokumentiert. Tatsächliche klinisch okkulte Metastasen (cN0 und pN+) fanden sich in keinem Fall.

Unter den 12 Patienten mit elektiver Neck Dissection kam es im weiteren Verlauf in 2 Fällen (17%) zu späteren Rezidiven. Dabei handelte es sich um ein Lokalrezidiv und ein Rezidiv retrospektiv nicht zu eruiender Lokalisation.

Das OS lag in der Gruppe der elektiv Lymphadenektomierten im Mittel bei 70, das RFI im Mittel bei 66 Monaten, wobei sich weder hinsichtlich des OS (p=0,075) noch hinsichtlich des RFI (p=0,245) signifikante Zusammenhänge mit der Primärtumorgroße (pT) abzeichneten.

4.3.8.2 Keine Neck Dissection bei cN0-Status

In der Mehrheit der Fälle mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus, nämlich 90 (88%), wurde keine Neck Dissection durchgeführt. 74 (82%) dieser Patienten blieben frei von Rezidiven. 9 (10%) entwickelten im Verlauf Lokalrezidive, bei 3 (3%) kam es zu Lymphknoten- und bei zwei (2%) zu Fernmetastasen (M1). Bei weiteren zwei (2%) kam es zu einer Kombination aus Lokalrezidiv und Fernmetastase.

Das mittlere OS war bei den nicht-lymphadenektomierten cN0-Patienten mit 55 Monaten ebenso wie das rezidivfreie Intervall mit 45 Monaten kürzer als bei den lymphadenektomierten.

Hinsichtlich der Überlebenszeiten zeigte sich ein hochsignifikanter Einfluss des Faktors pT auf DSS ($p=0,002$; Abbildung 18) sowie OS ($p=0,001$; Abbildung 19).

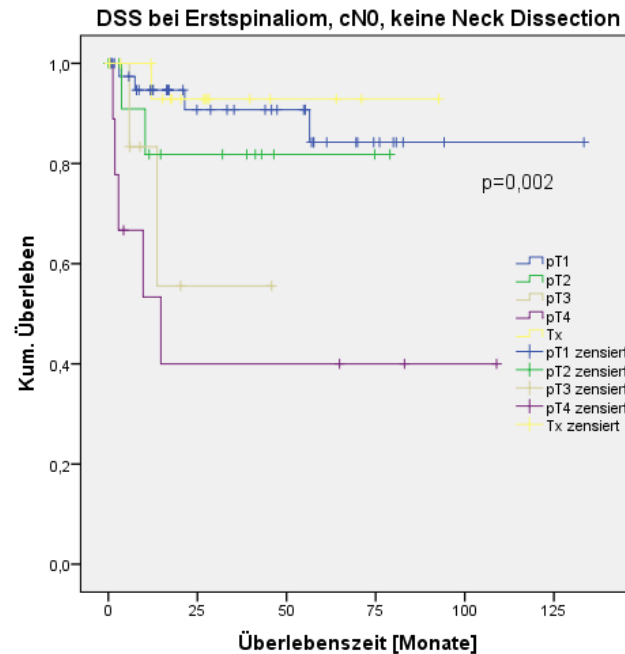


Abbildung 18: DSS bei Erstspinaliom, cN0, keine Neck Dissection in Abhängigkeit von pT

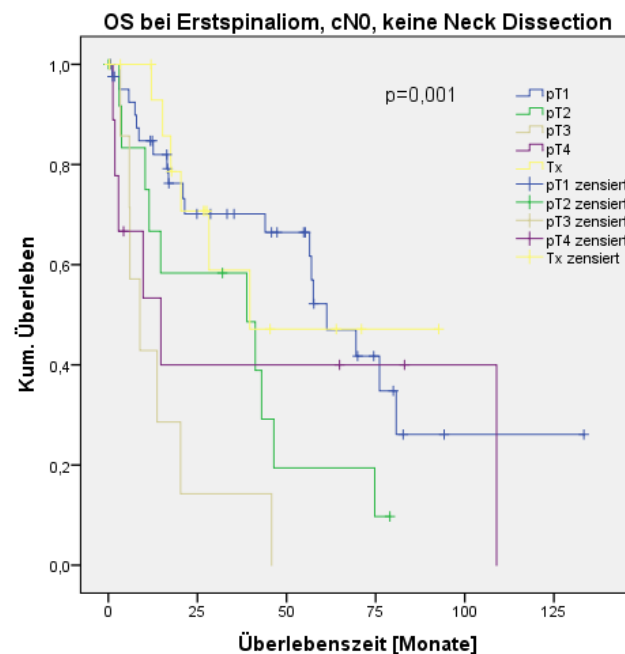


Abbildung 19: OS bei Erstspinaliom, cN0, keine Neck Dissection in Abhängigkeit von pT

4.3.8.3 Analyse der cN0-Patienten mit Rezidiv im Verlauf

In der Gruppe der erstresezierten Erst-Kopfhaut-PECA-Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus blieben 84 (82%) frei von Rezidiven. Eine Minderheit von 18 (18%) Patienten entwickelte Rezidive.

Die Lokalisationen der Rezidive sind Tabelle 17 zu entnehmen.

<i>Lokalisationen</i>	<i>Häufigkeit (%)</i>
<i>Lokalrezidiv</i>	10 (55,6)
<i>Lymphknotenrezidiv</i>	3 (16,7)
<i>Fernmetastase</i>	2 (11,1)
<i>Lokalrezidiv + Fernmetastase</i>	2 (11,1)
<i>Keine Angabe</i>	1 (5,6)

Tabelle 17: Verteilung der Rezidivlokalisationen der cN0-Patienten

In einem (6%) der 17 Fälle mit bekannter Rezidivlokalisation war bei Therapie des Primarius eine Neck Dissection erfolgt. Es handelte sich bei diesem Fall um ein Lokalrezidiv ($p=0,863$). Eine weitere Neck Dissection war in dem Fall mit unbekannter Rezidivlokalisation erfolgt.

Neben den Neck Dissections waren im Rahmen der Versorgung des primären PECA in zwei Fällen Lymphknotenexstirpationen erfolgt. Somit lassen sich bei 4 (22%) der 18 Rezidivpatienten Aussagen zum Lymphknotenstatus bei primärem PECA treffen. Dieser war in 3 (17%) der Fälle positiv (pN+) sowie in einem (6%) Fall unauffällig. Für die Mehrheit der Fälle (14; 78%) lassen sich keine Aussagen zum pN-Status treffen (pNx).

Die Lokalisation des Tumorrezidivs korrelierte nicht signifikant mit der Lokalisation ($p=0,583$) oder dem pT-Stadium ($p=0,493$) des Primarius. Speziell auf die Korrelation zur Rezidivlokalisation „Lymphknoten“ hin untersucht, zeigte sich für Lokalisation ($p=0,795$) und pT-Stadium ($p=0,123$) des Primarius ebenfalls keine Signifikanz. Unter den drei Lymphknotenrezidiven fanden sich die Primärtumor-Lokalisationen Nase, Unterlippe und Ohr sowie die pT-Stadien pT2, pT3 und pTx.

4.4 Analyse des Subkollektivs der Patienten mit Erst-PECA im erweiterten Sinne (n=134)

Für das im Folgenden betrachtete Subkollektiv wurde die Gruppe derer, deren Erstvorstellung im Klinikum Großhadern tatsächlich die Erstbehandlung ihres ersten Kopfhaut-PECA darstellte, um zwei Gruppen erweitert: Zum einen wurden Patienten miteingeschlossen, bei denen innerhalb der vorangegangenen zwei Monate bereits andernorts die Diagnose oder Therapie eines PECA identischer Lokalisation vorbeschrieben ist. Des Weiteren berücksichtigt die folgende Analyse auch Patienten, die sich weniger als zwei Monate nach einer auswärtig erfolgten Resektion eines Primarius zur Komplettierung der Therapie durch Neck Dissection im Klinikum Großhadern vorstellten.

4.4.1 cN-Status

Unter diesen 134 Patienten wiesen 117 (87%) einen klinisch unauffälligen Lymphknotenstatus (cN0) auf, während sich bei 17 (13%) von ihnen ein Verdacht auf zervikale Lymphknotenmetastasen zeigte (cN+).

4.4.2 Entscheidung zur Neck Dissection

Mit dem exakten Test nach Fisher konnte ein hoch signifikanter Zusammenhang ($p<0,001$) zwischen dem klinischen Lymphknotenstatus und der Entscheidung zur Neck Dissection nachgewiesen werden.

4.4.3 Analyse der cN0-Patienten (n=117)

Unter den 117 Patienten mit klinisch unauffälligem Lymphknotenstatus (cN0) wurden 14 (12%) einer elektiven Neck Dissection unterzogen. Bei diesen zeigte sich in 11 Fällen (79%) eine pN0-Situation. In einem Fall (7%) konnte histopathologisch eine Metastase (pN+) identifiziert werden. In weiteren zwei Fällen (14%) war ein unklarer histopathologischer Lymphknotenstatus dokumentiert (pNx). Hinsichtlich des pT-Stadiums entfielen vier Patienten auf pT1, 3 auf pT2, einer auf pT3 und vier auf pT4, darunter der eine Fall mit pN+-Situation.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen pT- und pN-Stadium unter den lymphadenektomierten Patienten konnte nicht nachgewiesen werden ($p=0,624$).

Das RFI der 117 Patienten betrug im Mittel 49 Monate. Das RFI der Patienten mit Neck Dissection war hier mit 66 Monaten im Mittel länger als bei denen ohne Neck Dissection. Mittels Log Rang Test zeigte sich kein signifikanter Einfluss des Faktors „Neck Dissection“ auf das RFI ($p=0,381$). Das Auftreten eines Rezidivs als Variable nominalen Skalenniveaus, ungeachtet des RFI, wies ebenfalls keinen signifikanten Zusammenhang mit der Durchführung einer Neck Dissection auf ($p=0,833$).

Auch bezüglich des DSS ($p=0,156$) und des OS ($p=0,384$) zeichnete sich kein signifikanter Zusammenhang zur Frage, ob eine Neck Dissection durchgeführt worden war, oder nicht, ab.

Als Prognosefaktor beeinflusste das pT-Stadium sowohl das DSS ($p=0,015$) als auch das OS ($p<0,001$) signifikant.

Hinsichtlich des RFI konnte keinerlei Signifikanz bezüglich der Abhängigkeit vom pT-Stadium festgestellt werden ($p=0,296$).

Der hoch signifikante Zusammenhang des OS vom pT-Stadium zeigte sich auch bei der isolierten Betrachtung von Patienten, die keiner elektiven Neck Dissection unterzogen worden waren ($n=103$; $p<0,001$). Bei diesen war nun auch das DSS hoch signifikant ($p<0,001$).

Das RFI betreffend konnte auch für das Subkollektiv der Nicht-lymphadenektomierten ($n=103$) kein signifikanter Zusammenhang mit dem pT-Stadium nachgewiesen werden ($p=0,313$).

5 Diskussion

Die im Vergleich zu ähnlichen Analysen (Wong und Morton 2014; Strassen et al. 2016) große Fallzahl der vorliegenden Arbeit konnte durch die zunächst vergleichsweise unspezifischen Einschlusskriterien erreicht werden, wurden doch auf diese Weise sämtliche aufgrund ihres PECA im Klinikum Großhadern behandelten Patienten betrachtet. Beim PECA der Kopfhaut überschneiden sich nicht nur Zuständigkeiten verschiedener medizinischer Fachdisziplinen (Hals-, Nasen-, Ohrenheilkunde; Dermatologie; Mund-, Kiefer-, Gesichtschirurgie). Es überlappen sich auch niedergelassene und stationäre Versorgung. Dies führte dazu, dass durch externe Vorbehandlungen verschiedene Erkrankungs- und Therapiestadien heterogen über das Gesamtkollektiv verteilt waren. In beinahe der Hälfte aller Fälle im Gesamtkollektiv handelte es sich nicht um Erstvorstellungen mit Erst-PECA im eigentlichen Sinne (vgl. 4.1).

Durch die sehr unterschiedliche Datenverfügbarkeit hinsichtlich der externen Vorbehandlungen kann von tatsächlicher Vergleichbarkeit letztlich nur bei den im Klinikum Großhadern erstbehandelten ausgegangen werden. Das aussagekräftigste Subkollektiv ist daher jenes der Patienten mit tatsächlichem Primärem PECA der verhornten Kopfhaut. Es wurde deshalb neben dem Gesamtkollektiv gesondert analysiert (vgl. 4.3). Da es sich beim Klinikum Großhadern um ein Universitätsklinikum handelt, kann auch beim Subkollektiv der Erst-PECA-Patienten nicht davon ausgegangen werden, dass dieses die Gesamtheit aller PECA-Patienten in der Bevölkerung repräsentativ abbildet.

Im Gesamtkollektiv zeigten sich die Lokalisationen Ohr und Nase gegenüber der in der Literatur beschriebenen Häufigkeitsverteilung überrepräsentiert. Tumore an Wange und Kapillitium hingegen fanden sich deutlich seltener (vgl. 1.3; 4.2.3). Ein wichtiger Grund für diese Diskrepanz liegt darin, dass sich die Angaben über die Häufigkeit einzelner Tumorlokalisationen in der Literatur auf die Lokalisation des Primarius bezieht. In der vorliegenden Arbeit hingegen wird mit dem Begriff der Lokalisation der Ort des aktuell relevanten Tumorgeschehens zum Zeitpunkt der Erstvorstellung im Klinikum Großhadern bezeichnet. Somit sind auch Metastasen als Lokalisationsangabe miteingeschlossen.

Weiterhin bildet das für die vorliegende Arbeit betrachtete Studienkollektiv keinen repräsentativen Querschnitt aller Patienten mit Kopfhaut-PECA ab. Vielmehr besteht das Kollektiv ausschließlich aus Fällen, die in einem Universitätsklinikum versorgt wurden. Eine häufige Indikation für diese Art der Versorgung ist die hohe Komplexität eines Falles. Möglicherweise ergeben sich bei bestimmten Lokalisationen häufiger komplizierte Verläufe, sodass diese im Kollektiv des Universitätsklinikums überrepräsentiert sind.

Zumal sich beim PECA der Kopfhaut die Zuständigkeiten mehrerer medizinischer Fachdisziplinen, insbesondere Dermatologie und HNO-Heilkunde überschneiden, gibt es womöglich in der HNO-Heilkunde eine Überrepräsentation von Lokalisationen mit Angrenzung zu Körperöffnungen und Knorpel, wie etwa Nase oder Ohr. Letztendlich kann dieser Grund zusätzlich zur Verzerrung der Häufigkeitsverteilung bei isolierter Betrachtung eines Patientenkollektivs aus der HNO-ärztlichen Versorgung, wie in der vorliegenden Arbeit geschehen, beitragen.

Im Subkollektiv der Patienten mit primärem PECA zeigte sich die Diskrepanz gegenüber der Literatur in der Häufigkeitsverteilung der Lokalisationen noch deutlicher. Zwar gab es hier, anders als im Gesamtkollektiv, kaum Verzerrung der Verteilung durch Metastasen als Lokalisation. Doch die

Auswirkungen der isolierten Betrachtung von im Universitätsklinikum HNO-ärztlich versorgten Patienten kamen durchaus erneut zum Tragen (vgl. 4.3.3).

Durch die Einbeziehung von Patienten, die zeitnah extern vorbehandelt oder vorreseziert worden waren, wurde ein Subkollektiv geschaffen, das eine größere Fallzahl aufweist als das der Erst-PECA im strengeren Sinne, dessen Vergleichbarkeit jedoch nicht durch zu große Heterogenität hinsichtlich des Therapiestadiums gemindert wurde (vgl. 4.4).

Bei klinisch unauffälliger Lymphknotensituation am Hals besteht bei gleichzeitigem Vorliegen intraparotidealer Metastasen durchaus die Empfehlung zur Neck Dissection (Hong et al. 2005). Eine generelle Empfehlung zur elektiven Neck Dissection, also einer Lymphadenektomie bei klinisch vollkommen unauffälligem Lymphknotenstatus besteht für kutane spinozelluläre Karzinome jedoch nicht (Strassen et al. 2016). Im betrachteten Kollektiv war die Hälfte der Neck Dissections elektiv. Für das klinische Staging des Halses sind Falsch-Negativ-Raten bis zu 21% beschrieben (Ch'ng et al. 2008). Demgegenüber fiel die Falsch-Negativ-Rate in der vorliegenden Analyse mit 7% (vgl. 4.4.3) zwar geringer aus, dennoch fanden sich auch hier okkulte Lymphknotenmetastasen. Ferner blieben die Lymphadenektomierten durchschnittlich tendenziell länger rezidivfrei und überlebten tendenziell länger, wobei sich für diese Tendenzen keine signifikanten Zusammenhänge abzeichneten (vgl. 4.4.3).

Unter den Lymphadenektomierten war am häufigsten die G2-Differenzierung sowie im Mittel eine Tumorausdehnung >2cm zu verzeichnen (vgl. 4.3.5.2). Große Ausdehnung sowie schlechte Differenzierung des Primärtumors sind Eigenschaften, die für das Auftreten späterer Metastasen prädestinieren (Szewczyk et al.; Peat et al. 2012; Brinkman et al. 2015).

Nach Hinzuziehung der Überlebens- und Rezidivdaten des bayerischen Tumorregisters gelang es, Aussagen zum Lebens- und Tumorstatus von Patienten zu Zeitpunkten zu erlangen, zu denen die Erstvorstellung deutlich länger zurücklag als bei bloßer Verwendung der intern dokumentierten Follow-up-Patientenkontakte. Grund hierfür ist sicherlich, dass das Tumorregister klinikübergreifend geführt wird. Entscheidender Vorteil des Tumorregisters ist somit zweifellos der längere Zeitraum, über den hinweg Daten eines Patienten erhoben wurden. Eine aktuellere und genauere Aussage über Langzeit-Remission und letztlich Langzeit-Überleben ist somit möglich. Nichts desto trotz stützen sich Analysen von Informationen aus dem Tumorregister auf extern entstandene, erhobene und beschriebene Daten. Scheinen also die Ergebnisse derartiger Analysen externer Daten auch aussagekräftiger, so sind doch nur die Ergebnisse interner Recherchen vollständig überprüf- und lückenlos nachvollziehbar.

Die epidemiologisch beschriebenen Prädilektionsgruppen für das PECA der Kopfhaut (vgl. 1.1) fanden sich auch in der vorliegenden Studienpopulation. Dies gilt sowohl für das gesamte (vgl. 4.2.1) als auch das Subkollektiv der isoliert betrachteten Patienten mit Erst-PECA.

Die Behandlung des Primarius war bei nahezu allen Patienten im Sinne einer Resektion, also der leitliniengemäß zu präferierenden Behandlungsoption (Garbe 2005, S. 15) erfolgt (vgl. 4.2.5).

Mit hoch signifikanter Abhängigkeit wurden Patienten mit klinisch auffälligem Lymphknotenstatus im Vergleich zu denen mit cN0-Situation einer Neck Dissection unterzogen (vgl. 4.2.5; 4.3.5.2; 4.4.2). Bei klinischem Verdacht auf Lymphknotenbefall ist eine Neck Dissection geboten, sofern der Primärtumor operativ behandelt und eine R0-Resektion angestrebt wird. Zudem gilt die Empfehlung zur Neck Dissection nur unter der Prämisse eines mit Operationsfähigkeit vereinbaren Allgemeinzustands

(Breuninger et al. 2013). Bei Verzicht auf Neck Dissection kommen radio- und chemotherapeutische Therapiemodalitäten in Betracht (vgl. 4.3.5.2). Diese sind beim PECA der Schleimhaut nicht zwingend mit einer schlechteren Prognose assoziiert (Lau et al. 2008). Dies ist vereinbar mit der Tatsache, dass es im vorliegenden Kollektiv bei <100% der cN+-Patienten zu einer Neck Dissection kam.

Bezüglich der optimalen Therapie bei Verdacht auf Metastasen beschrieben Veness et al. in einer retrospektiven Kohortenstudie unter cN+-Patienten verschiedene Behandlungskonzepte. Sie konnten keine Überlegenheit der isolierten operativen Resektion nachweisen. Vielmehr war es die Kombination mehrerer Modalitäten, bei der sich ein besseres Outcome zeigte (Veness et al. 2003). Für in die vorliegende Studie nicht eingeschlossene Plattenepithelkarzinome der Schleimhaut konnte sogar gezeigt werden, dass nicht operative Therapiemodalitäten nicht zwingend mit einer schlechteren Prognose assoziiert sind (Lau et al. 2008).

Zwar zeigt die Tumorgroße (pT) unter den Nicht-lymphadenektomierten Auswirkungen auf tumorspezifische (DSS) und Gesamtüberlebenszeit (OS). Doch hinsichtlich des rezidivfreien Intervalls und des Rezidivauftritts zeigt sich keine signifikante Korrelation (vgl. 4.4.3) und somit ein Hinweis auf die Relevanz der Berücksichtigung von Komorbiditäten.

Die Zeitspannen RFI, DSS und OS zeigten sich in der Analyse des Gesamtkollektivs häufig für die Patienten, die keiner Neck Dissection unterzogen worden waren, länger als bei den Patienten mit Neck Dissection (vgl. 4.2.6; 4.2.7; 4.2.8). Eine kausale Auswirkung der Neck Dissection selbst ist hierbei jedoch nicht anzunehmen. Vielmehr sind, insbesondere bei der Analyse des Gesamtkollektivs, die Stadien der Tumorerkrankung bereits zum Zeitpunkt der Therapieentscheidung sehr heterogen, da bei den Patienten mit Neck Dissection grundsätzlich von weiter fortgeschrittenen Stadien der Tumorerkrankung und einer dadurch bedingten Verkürzung von RFI, DSS und OS auszugehen ist. So wiesen über die Hälfte aller zervikal lymphadenektomierten Patienten im Gesamtkollektiv bereits klinisch den Verdacht auf Lymphknotenmetastasen auf (vgl. 4.2.5).

In der Analyse des Subkollektivs der Patienten mit Erst-PECA mit cN0-Situation ließ sich erneut eine Tendenz zu höheren Überlebenszeiten bei den Nicht-lymphadenektomierten im Vergleich zu den Lymphadenektomierten feststellen, wenn auch ohne signifikanten Zusammenhang (vgl. 4.3.8.2). Wenngleich diesen Patienten der klinisch unauffällige Lymphknotenstatus gemein war, so wurde die Indikation zur Neck Dissection abermals nicht randomisiert gestellt. Vielmehr war für jeden Einzelfall die Indikationsstellung basierend auf der individuellen klinischen Situation erfolgt. Klare Evidenz für die Durchführung der elektiven Neck Dissection, wie etwa beim PECA der Schleimhaut des Kopfes (August und Gianetti 1996), lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen nicht ableiten.

Eine Schwäche der Analyse von Zeitspannen (DSS; OS; RFI) ergibt sich aus der Heterogenität der Beobachtungszeiträume. Die aktuellste Wiedervorstellung nach Erstdiagnose erfolgte nicht in jedem Fall nach einem definierten Zeitintervall. Viel mehr war schon der ohnehin kurze und mit zwei Jahren Standardabweichung sehr heterogene Beobachtungszeitraum selbst unter den Lymphadenektomierten und den Nicht-lymphadenektomierten sehr unterschiedlich ausgeprägt (vgl. 4.3.7.1).

Sowohl im Gesamtkollektiv als auch im „gefilterten“ Subkollektiv der Patienten mit Erst-PECA kam es im Beobachtungszeitraum bei über der Hälfte der Patienten zu Todesfällen. (vgl. 4.2.7; 4.3.7.3) Betrachtet man jedoch nur die gesichert Kopfhaut-PECA-abhängigen Todesfälle, so zeigen sich für beide Gruppen deutlich geringere Raten an Todesfällen. Todesfälle ohne kausalen Zusammenhang

zum Kopfhaut-PECA mussten für die Abschätzung des DSS zensiert werden. Grund für die hohe Rate an tumorunabhängigen Todesfällen ist womöglich das hohe durchschnittliche Erkrankungsalter des Kopfhaut-PECA. Im höheren Alter sind zahlreiche Patienten ko- oder gar multimorbide (Strassen et al. 2016). Für maligne Leiden konnte die vorliegende Arbeit diese Komorbidität bestätigen (vgl. 4.3.1). Über Grund- und Begleiterkrankungen außerhalb des Spektrums der Krebserkrankungen jedoch wurden keine Daten erhoben. Es ist möglich, dass eine große Zahl der Patienten aufgrund des hohen Alters nicht mehr an ihrem Kopfhaut-PECA starb. Diese Möglichkeit konnte ebenso wenig quantifiziert werden wie die möglicherweise ungünstige Auswirkung der PECA-Erkrankung auf den letalen Verlauf weiterer Grunderkrankungen.

In klinischen Studien erfolgt häufig der Ausschluss von Patienten mit Metastasen vom histologischen Typ des PECA mit unklarem Ursprung (SCCUP) (Shehadeh et al. 2006). Jedoch spielen Fälle des Cancer of unknown primary in Bezug auf zervikale Lymphknotenmetastasen des PECA der Kopfhaut eine besondere Rolle, da sich ein CUP, wenn es auf Lymphknoten beschränkt ist, am häufigsten im Bereich der zervikalen Lymphknoten befindet und die Entität des PECA die beim CUP insgesamt am häufigsten vorkommende Entität ist (Strojan et al. 2016).

Daher erfolgte für die vorliegende Studie die Entscheidung zum bedingten Einschluss von CUP-Fällen: CUP-Fälle, in denen es bis zuletzt beim CUP blieb, wurden in diese Arbeit nicht eingeschlossen, da sie nicht sicher als Metastasen eines PECA der Kopfhaut bezeichnet werden können. Fälle, in denen das anfängliche CUP im Verlauf als Metastase eines Kopfhaut-PECA herausstellten, wurden jedoch als in die zervikalen Lymphknoten metastasierte PECA der Kopfhaut angesehen und somit eingeschlossen. Mit <1% am Gesamtkollektiv sind diese Fälle mit Diagnose einer Metastase vor dem Bekanntwerden des Primarius (SCCUP) in der vorliegenden Arbeit somit deutlich seltener vertreten als die in der Literatur beschriebene Gesamthäufigkeit von CUP bei Erstdiagnose von 2-4% für PECA des Kopfes insgesamt (Shehadeh et al. 2006).

Die meisten Schwächen der vorliegenden Arbeit ergeben sich aus der Tatsache, dass die Datenerfassung ausschließlich anhand der retrospektiven Sichtung von Akten und Einträgen im Tumorregister erfolgte. Die Aussage, bei einem Patienten läge ein Merkmal wie beispielsweise Lymphknotenmetastasen nicht vor, kann immer nur maximal bedeuten, dass die gesichteten Dokumente keine positive Information darüber beinhalten. Selbst wenn in einem Dokument jenes Merkmal explizit verneint wird, so ist doch theoretisch eine spätere gegenteilige Erkenntnis andernorts möglich, über die die gesichteten Dokumente keinen Aufschluss gaben.

Lagen weder positive noch negative Informationen über ein Merkmal vor, so hatte dies an vielen Stellen zur Folge, dass bestimmte Merkmale bei bestimmten Patienten nicht erfasst werden konnten, da sie nicht dokumentiert worden waren.

Es wurde für die vorliegende Arbeit versucht, fehlende Informationen als solche zu kennzeichnen, um eine falsch-negative Informationserfassung in der Statistik zu vermeiden.

Der Benefit elektiver Neck Dissections könnte mit einer prospektiven randomisierten kontrollierten Studie mit definierten Follow-up Intervallen analysiert werden. Jedoch muss die Planung solcher Studien stets unter Berücksichtigung der erhöhten Morbiditätsrisiken erfolgen, die eine Neck Dissection mit sich bringt (Wong und Morton 2014). Auch die partielle Lymphadenektomie nur einzelner Lymphknotenstationen sollte im Einzelfall in Abhängigkeit von der Lokalisation erwogen werden (Ebrahimi et al. 2010). Die Herausforderung der Langzeitbeobachtung und Überlebensanalyse

beim PECA der Kopfhaut liegt darin, dass einerseits Komorbiditäten möglichst ausgeschlossen werden sollten, um Aussagen über das Rezidivrisiko zu ermöglichen. Andererseits müssen jedoch in der Therapieplanung insbesondere aufgrund des ungeachtet des Metastasierungsrisikos hohen Erkrankungsalters (Peat et al. 2012) die Gesamtmorbidität und -mortalität berücksichtigt werden.

6 Zusammenfassung

Die Inzidenz von Hautmalignomen ist weltweit steigend. Unter ihnen zählen Plattenepithelkarzinome (Abk.: PECA) zu den häufigsten Entitäten. Die lichtexponierten Areale stellen am Kopf die häufigsten Lokalisationen dar. Zur lymphogenen Metastasierung kommt es selten. PECA der Kopfhaut werden nach der TNM-Klassifikation eingeteilt, wobei größeren Tumoren ein höheres Risiko für eine parotideale und/oder zervikale Lymphknotenmetastasierung zugesprochen wird. Die Zuordnung zur pN-Kategorie ist erst nach zervikaler Lymphadenektomie möglich. Die aktuelle AWMF-Leitlinie „Aktinische Keratose und Plattenepithelkarzinom der Haut, Juni 2019“ empfiehlt primär nur die vollständige Tumoresektion, eine Lymphadenektomie sollte nur bei Verdacht auf Lymphknotenmetastasierung erfolgen – nicht jedoch in elektiver Intention.

In dieser retrospektiven Studie soll die Versorgungssituation von Patienten mit kutanen PECA mit besonderem Augenmerk auf das Auftreten von Lymphknotenmetastasen beschrieben werden. Betrachtet wurde dafür ein Kollektiv von Patienten mit PECA der Kopfhaut, die in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums Großhadern im Zeitraum zwischen 20.02.2001 und 16.04.2015 behandelt worden waren. Dabei soll sich unter anderem der Frage nach dem therapeutischen Nutzen einer elektiven Neck Dissection genähert werden.

Beim kutanen PECA überlappen sich die Zuständigkeiten mehrerer Fachdisziplinen im Rahmen der ambulanten und stationären Versorgung. Daher handelt es sich in der vorliegenden Arbeit nur bei zirka der Hälfte aller Patienten um tatsächliche Erstvorstellungen mit Erst-PECA ohne Vorbehandlung.

Bei einem Großteil der Patienten sowohl im Gesamtkollektiv als auch in den Subkollektiven der Patienten mit primärem PECA bestand nach der klinischen Untersuchung sowie radiologischem Staging kein Verdacht auf zervikale Metastasen (cN0). Im vorliegenden Kollektiv erfolgten die durchgeführten Neck Dissections in 45% der Fälle in elektiver Intention. Die Überlebenszeiten korrelierten dabei mit der Tumorgröße sowie dem klinischen wie pathologischen Lymphknotenstatus, nicht aber mit dem Faktor einer durchgeführten elektiven Neck Dissection.

Bei der Interpretation des möglichen Einflusses einer elektiven Neck Dissection auf das klinische Outcome von Patienten mit kutanen PECA sollte berücksichtigt werden, dass die Entscheidung zur Neck Dissection nicht randomisiert, sondern basierend auf dem jeweiligen klinischen Anhalt bzw. Risiko für zervikale Metastasen auf individueller Basis durch einen Tumorboard-Konsensus gefällt wurde. Gleichzeitig beeinflussen das hohe Alter und damit einhergehend Komorbiditäten der Patienten das Gesamtüberleben. Darüber hinaus spiegelt das vorliegende Kollektiv die Präselektion eines Supramaximalversorgers wider, sodass sich die Häufigkeitsverteilungen der Tumorlokalisationen sowie okkulten Lymphknotenmetastasen des Halses im Vergleich zur ambulanten Versorgung unterscheiden können.

Ein prospektives Studiendesign mit Stratifizierung dieser klinischen Kofaktoren könnte dazu beitragen, weitere Erkenntnisse über den möglichen Vorteil einer elektiven Neck Dissection zu erhalten.

7 Abkürzungsverzeichnis

AJCC	= American Joint committee on cancer
AWMF	= Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BCC	= Basal cell carcinoma
CUP	= Cancer of an unknown primary site
DSS	= Disease Specific Survival
HNSCC	= Head and Neck squamous cell carcinoma
OS	= Overall survival
PECA	= Plattenepithelkarzinom
RFI	= Rezidivfreies Intervall
SCCUP	= Squamous cell Carcinoma of unknown primary
UICC	= Union internationale contre le cancer
UV	= Ultraviolettstrahlung

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: RFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pT.....	20
Abbildung 2: RFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von cN	21
Abbildung 3: RFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pN	21
Abbildung 4: RFI Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Neck Dissection.....	22
Abbildung 5: OS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit vom pT-Stadium.....	22
Abbildung 6: OS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von cN	23
Abbildung 7: OS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pN.....	23
Abbildung 8: OS im Gesamtkollektiv in Abhängigkeit der Neck Dissection	24
Abbildung 9: DSS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pT.....	24
Abbildung 10: DSS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von cN	25
Abbildung 11: DSS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von pN	25
Abbildung 12: DSS Gesamtkollektiv in Abhängigkeit von der Neck Dissection.....	26
Abbildung 13: Follow-up Intervall im Kollektiv aller primären PECA	30
Abbildung 14: RFI im Kollektiv aller primären PECA.....	30
Abbildung 15: OS im Kollektiv aller primären PECA	31
Abbildung 16: DSS im Kollektiv aller primären PECA	31
Abbildung 17: RFI (links), DSS (Mitte) und OS (rechts) des Kollektivs mit primärem PECA und cN0- Status.....	32
Abbildung 18: DSS bei Erstspinaliom, cN0, keine Neck Dissection in Abhängigkeit von pT.....	33
Abbildung 19: OS bei Erstspinaliom, cN0, keine Neck Dissection in Abhängigkeit von pT	33

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation nach vertikaler Tumordicke mit Angaben der Metastasierungsraten,	8
Tabelle 2: T-Klassifikation aus der TNM-Klassifikation von invasiven Plattenepithelkarzinomen der Haut;	8
Tabelle 3: Klinisches Stadium entsprechend AJCC-TNM Klassifikation, aus Breuninger et al. 2013, S. 15	9
Tabelle 4: Tumorlokalisationen im Gesamtkollektiv	18
Tabelle 5: Verteilung der pT-Stadien im Gesamtkollektiv	18
Tabelle 6: Verteilung der cN-Stadien im Gesamtkollektiv	18
Tabelle 7: Verteilung der Staging-Methoden im Gesamtkollektiv	19
Tabelle 8: pN-Stadium für die jeweiligen cN-Stadien im Gesamtkollektiv	19
Tabelle 9: Entscheidung zur Neck Dissection in Abhängigkeit vom cN-Stadium	20
Tabelle 10: Verteilung der Lokalisationen unter den Patienten mit primärem PECA	27
Tabelle 11: Verteilung der pT-Stadien der primären PECA	27
Tabelle 12: Verteilung der cN-Stadien der primären PECA	27
Tabelle 13: Verteilung der Staging-Methoden der primären PECA	27
Tabelle 14: pN-Stadium für die jeweiligen pN-Stadien der primären PECA	28
Tabelle 15: Grading der primären PECA und des übrigen Kollektivs im Vergleich	28
Tabelle 16: Verteilung der Rezidivlokalisationen im Kollektiv der primären PECA	29
Tabelle 17: Verteilung der Rezidivlokalisationen der cN0-Patienten	34

10 Literatur

(03.01.2018) ICD-10-GM-2018 C44.- Sonstige bösartige Neubildungen der Haut - ICD10. <http://www.icd-code.de/icd/code/C44.-.html>. Zugriffen: 22. Januar 2018

August M, Gianetti K (1996) Elective neck irradiation versus observation of the clinically negative neck of patients with oral cancer. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 54:1050–1055

Bath-Hextall FJ, Matin RN, Wilkinson D, Leonardi-Bee J (2013) Interventions for cutaneous Bowen's disease. The Cochrane database of systematic reviews:CD007281. doi:10.1002/14651858.CD007281.pub2

Berghaus A, Pirsig W, Bartel-Friedrich S (1996) Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde. Hippokrates-Verl., Stuttgart

Brantsch KD, Meisner C, Schönfish B, Trilling B, Wehner-Caroli J, Röcken M, Breuninger H. (2008) Analysis of risk factors determining prognosis of cutaneous squamous-cell carcinoma: a prospective study. *The Lancet Oncology* 9:713–720. doi:10.1016/S1470-2045(08)70178-5

Breuninger H, Schaumburg-Lever G, Holzschuh J, Horny HP (1997) Desmoplastic squamous cell carcinoma of skin and vermilion surface: a highly malignant subtype of skin cancer. *Cancer* 79:915–919

Breuninger H, Eigentler T, Bootz F, Hauschild A, Kortman R-D, Wolff K, Stockfleth E, Szeimies R-M, Rempel R, Tischendorf L, Becker JC, Löser C, Vordermark D, Pistner H, Garbe C, Grabbe S (2013) Microsoft Word - 032-022I_S2k_Plattenepithelkarzinom_2013-12.docx. Deutsche Krebsgesellschaft; Deutsche Dermatologische Gesellschaft. http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-022I_S2k_Plattenepithelkarzinom_2013-verlaengert.pdf. Zugriffen: 28. August 2016

Brinkman JN, Hajder E, van der Holt B, Bakker MAD, Hovius SEr, Mureau MAm (2015) The Effect of Differentiation Grade of Cutaneous Squamous Cell Carcinoma on Excision Margins, Local Recurrence, Metastasis, and Patient Survival: A Retrospective Follow-up Study. *Annals of Plastic Surgery* 75:323–326. doi:10.1097/SAP.000000000000110

Ch'ng S, Maitra A, Allison RS, Chaplin JM, Gregor RT, Lea R, Tan ST (2008) Parotid and cervical nodal status predict prognosis for patients with head and neck metastatic cutaneous squamous cell carcinoma. *Journal of surgical oncology* 98:101–105. doi:10.1002/jso.21092

Döring N (2016) Forschungsmethoden und Evaluation in den Sozial- und Humanwissenschaften. Springer, Berlin, Heidelberg

Ebrahimi A, Moncrieff MD, Clark JR, Shannon KF, Gao K, Milross CG, O'Brien CJ (2010) Predicting the pattern of regional metastases from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck based on location of the primary. *Head & neck* 32:1288–1294. doi:10.1002/hed.21332

Eisemann N, Waldmann A, Geller AC, Weinstock MA, Volkmer B, Greinert R, Breitbart EW, Katalinic A (2014) Non-melanoma skin cancer incidence and impact of skin cancer screening on incidence. *The Journal of investigative dermatology* 134:43–50. doi:10.1038/jid.2013.304

English DR, Armstrong BK, Kricker A, Winter MG, Heenan PJ, Randell PL (1998) Demographic characteristics, pigmentary and cutaneous risk factors for squamous cell carcinoma of the skin: a case-control study. *International journal of cancer* 76:628–634

Garbe C (2005) Interdisziplinäre Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung von Hauttumoren. Thieme, Stuttgart

Hedderich J (2016) Angewandte Statistik. Springer Spektrum, Wiesbaden

Hong TS, Kriesel KJ, Hartig GK, Harari PM (2005) Parotid area lymph node metastases from cutaneous squamous cell carcinoma: implications for diagnosis, treatment, and prognosis. *Head & neck* 27:851–856. doi:10.1002/hed.20256

Jacobi CMC (2015) Klinisch-epidemiologische Analyse eines BSCC-HNSCC-Tumorkollektivs und die Rolle des HP-Virus, München

Lau H, Phan T, Mackinnon J, Matthews TW (2008) Absence of planned neck dissection for the N2-N3 neck after chemoradiation for locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 134:257–261. doi:10.1001/archoto.2007.49

Leiter U, Garbe C (2008) Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer--the role of sunlight. *Advances in experimental medicine and biology* 624:89–103. doi:10.1007/978-0-387-77574-6_8

O'Hara J, Ferlito A, Takes RP, Rinaldo A, Strojan P, Shaha AR, Rodrigo JP, Paleri V (2011) Cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck metastasizing to the parotid gland—A review of current recommendations. *Head & neck* 33:1789–1795. doi:10.1002/hed.21583

Peat B, Insull P, Ayers R (2012) Risk stratification for metastasis from cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *ANZ journal of surgery* 82:230–233. doi:10.1111/j.1445-2197.2011.05994.x

Plewig G, Braun-Falco O (Hrsg) (2015) Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie; Mit 341 Tabellen. Springer, Berlin

Plewig G, Ruzicka T, Kaufmann R, Hertl M (2018) Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg

Riede U-N, Werner M, Schäfer H-E (Hrsg) (2004) Allgemeine und spezielle Pathologie; 168 Tabellen. Thieme, Stuttgart

Roessner A, Kirchner T, Müller-Hermelink HK (Hrsg) (2014) mediscript Kurzlehrbuch Pathologie; Mit Zugang zur mediscript Lernwelt. Urban & Fischer in Elsevier, München

Sadek H, Azli N, Wendling JL, Cvitkovic E, Rahal M, Mamelle G, Guillaume JC, Armand JP, Avril MF (1990) Treatment of advanced squamous cell carcinoma of the skin with cisplatin, 5-fluorouracil, and bleomycin. *Cancer* 66:1692–1696

Schottenfeld D (Hrsg) (1982) Cancer epidemiology and prevention. Saunders, Philadelphia

Shehadeh NJ, Ensley JF, Kucuk O, Black C, Yoo GH, Jacobs J, Lin H-S, Heilbrun LK, Smith D, Kim H (2006) Benefit of postoperative chemoradiotherapy for patients with unknown primary squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head & neck* 28:1090–1098. doi:10.1002/hed.20470

Strassen U, Hofauer B, Jacobi C, Knopf A (2016) Management of locoregional recurrence in cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. doi:10.1007/s00405-016-4243-7

Strojan P, Kokalj M, Zadnik V, Anicin A, Plavc G, Didanovic V, Sifrer R, Lanisnik B (2016) Squamous cell carcinoma of unknown primary tumor metastatic to neck nodes: role of elective irradiation. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. doi:10.1007/s00405-016-4172-5

Szewczyk M, Pazdrowski J, Golusiński P, Dańczak-Pazdrowska A, Marszałek S, Golusiński W Analysis of selected risk factors for nodal metastases in head and neck cutaneous squamous cell carcinoma. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 272:3007–3012. doi:10.1007/s00405-014-3261-6

Veness MJ, Palme CE, Smith M, Cakir B, Morgan GJ, Kalnins I (2003) Cutaneous head and neck squamous cell carcinoma metastatic to cervical lymph nodes (nonparotid); A better outcome with surgery and adjuvant radiotherapy. *The Laryngoscope* 113:1827–1833

Weinberg RA (2007) *The biology of cancer*. GS Garland Science, New York, NY

Wittekind C (Hrsg) (2005) *TNM-Klassifikation maligner Tumoren*. Springer Medizin, Heidelberg

Wittekind C (2014) *TNM Atlas*. Wiley, Hoboken

Wong WK, Morton RP (2014) Elective management of cervical and parotid lymph nodes in stage N0 cutaneous squamous cell carcinoma of the head and neck: a decision analysis. *European archives of oto-rhino-laryngology: official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS): affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 271:3011–3019. doi:10.1007/s00405-013-2857-6

11 Danksagung

Mein Dank gilt meinem Doktorvater Herrn PD Dr. med. Maximilian Reiter, für die Überlassung dieses interessanten und praxisrelevanten Themas, für die lehrreiche Unterstützung bei der Konzeption und Durchführung, sowie für die konstruktive Korrektur meiner Dissertation. Für seine hilfreiche und lückenlose Betreuung bin ich ihm sehr dankbar.

Des Weiteren geht mein herzlicher Dank an Herrn Dr. med. Christian Jacobi, der mir vom ersten Tag der Rekrutierung des Patientenkollektivs bis hin zur inhaltlichen Korrektur der Arbeit ununterbrochen zur Seite stand und bei dem ich mir stets sicher sein konnte, mit Fragen und Anliegen auf offene Ohren zu stoßen.

Auch bedanke ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern des Zentralarchivs des Klinikums Großhadern, die mir Zugang zu den für meine Datenerhebung essenziellen Patientenakten gewährten und mir ohne Unterlass mit enormer Hilfsbereitschaft begegneten.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Promotionsbüro
Medizinische Fakultät



Eidesstattliche Versicherung

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Martin Hofmann

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand